

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-516719

(P2001-516719A)

(43) 公表日 平成13年10月2日 (2001.10.2)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 31/495		A 6 1 K 31/495	4 C 0 8 4
31/496		31/496	4 C 0 8 6
31/5355		31/5355	
45/00		45/00	
A 6 1 P 25/22		A 6 1 P 25/22	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 79 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-511500(P2000-511500)  
 (86) (22) 出願日 平成10年9月9日(1998.9.9)  
 (85) 翻訳文提出日 平成12年3月17日(2000.3.17)  
 (86) 国際出願番号 P C T / S E 9 8 / 0 1 6 0 2  
 (87) 国際公開番号 W O 9 9 / 1 3 8 7 8  
 (87) 国際公開日 平成11年3月25日(1999.3.25)  
 (31) 優先権主張番号 9 7 0 3 3 7 6 - 5  
 (32) 優先日 平成9年9月18日(1997.9.18)  
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (S E)

(71) 出願人 アストラゼネカ・アクチエボラーグ  
 スウェーデン国エス-15185セーデルテイ  
 エ (番地なし)  
 (72) 発明者 ステファン・ペルイ  
 スウェーデン国エス-151 85、セーデル  
 テイエ、アストラゼネカ・アクチエボラー  
 グ、アール・アンド・ディー・セーデルテ  
 イエ  
 (74) 代理人 弁理士 高木 千嘉 (外1名)

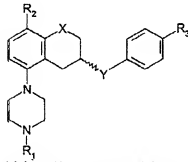
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 モノアミンオキシダーゼ阻害剤およびh 5 - H T 1 Bアンタゴニストまたは部分のアンタゴニストの  
 組み合わせ

(57) 【要約】

本発明は、モノアミンオキシダーゼ阻害剤である第一の  
 成分 (a) およびラセミ体、R-エナンチオマーまたは  
 S-エナンチオマーとしての式I

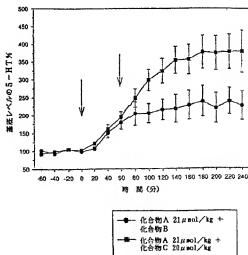
【化1】



【式中、Xは、CH<sub>3</sub>、Oであり；Yは、CONH、N  
 HCOであり

シクロアルキル、シクロアルキル、ハロゲンであり；R<sub>3</sub>は、 $\alpha$ , $\alpha$ -  
 Iであり；そしてR<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、独立してHまたはC<sub>1</sub>-  
 ~C<sub>4</sub>アルキルである）を有する選択的h 5 - H T 1 a

(I)

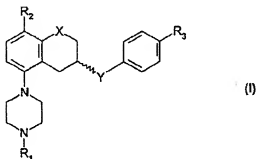


式II:  $\text{シクロアルキル}-\text{N}(\text{シクロアルキル})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{シクロアルキル})-\text{C}(\text{O})-\text{CF}_3$  (II)

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 モノアミノキシダーゼ阻害剤である第一の成分（a）と、ラセミ体、R－エナンチオマーまたはS－エナンチオマーとしての式（I）

## 【化1】



[式中、

Xは、 $\text{CH}_2$ 、Oであり；

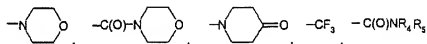
Yは、CONH、NHCOであり；

$\text{R}_1$ は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルであり；

$\text{R}_2$ は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、ハロゲンであり；

$\text{R}_3$ は、

## 【化2】



であり；

$\text{R}_4$ および $\text{R}_5$ は、独立してHまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである]

を有する選択的h5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニストまたは部分的アゴニストである第二の成分（b）とからなり、成分（a）および（b）が遊離塩基、溶媒和物またはその医薬的に許容し得る塩の形態にある組み合わせ。

【請求項2】 第二の成分（b）が、Xが $\text{CH}_2$ である式（I）の化合物である請求項1記載の組み合わせ。

【請求項3】 第二の成分（b）が、YがNHCOである式（I）の化合物である請求項2記載の組み合わせ。

【請求項4】 第二の成分（b）が、 $\text{R}_3$ がモルホリノである式（I）の化

合物である請求項3記載の組み合わせ。

【請求項5】 第二の成分(b)が、 $R_1$ が水素、メチルまたはエチルであり、 $R_2$ が水素、メチル、エチル、メトキシまたは臭素である式(I)の化合物である請求項1～4の何れか一項記載の組み合わせ。

【請求項6】 第二の成分(b)が、遊離塩基、溶媒和物またはその医薬的に許容し得る塩の形態にある、

(R)-N-[8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミド；

(R)-N-[8-(4-エチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミド；

(R)-N-[8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミド；

(R)-N-[5-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミド；

(R)-N-[5-エチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミド；

(R)-N-[5-エチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノカルボニルベンズアミド；

(R)-N-[5-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノカルボニルベンズアミド；

(R)-N-[5-ブロモ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミド；

N-[5-ブロモ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミド；

(R)-N-[5-ブロモ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-トリフルオロメチルベンズアミド；

(R) -N-〔5-メチル-8-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル〕-4-モルホリノベンズアミド;

N-(4-モルホリノフェニル)-8-(4-メチルピペラジニル)-5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド;

(R) -N-(4-モルホリノフェニル)-8-(4-メチルピペラジニル)-5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド;

(S) -N-(4-モルホリノフェニル)-8-(4-メチルピペラジニル)-5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド;

(R) -N-(モルホリノカルボニルフェニル)-8-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド;

(S) -N-〔5-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-イル〕-4-モルホリノベンズアミド;

(S) -N-〔5-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-イル〕-4-(4-ピペリドン-1-イル)ベンズアミド;

(S) -N-〔8-メチル-5-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-イル〕-4-(ジメチルアミノカルボニル)ベンズアミド;

N-〔4-(4-モルホリニル)フェニル〕-8-メトキシ-5-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド

から選択された化合物である請求項1記載の組み合わせ。

【請求項7】 第二の成分(b)が、(R) -N-〔8-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル〕-4-モルホリノベンズアミド、(R) -N-〔5-メトキシ-8-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル〕-4-モルホリノベンズアミドおよび(R) -N-〔5-メチル-8-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル〕-4-モルホリノ

ベンズアミドから選択された化合物である請求項6記載の組み合わせ。

【請求項8】 モノアミノキシダーゼ阻害剤がモクロベミドまたはフェネルジンである請求項1～7の何れか一項記載の組み合わせ。

【請求項9】 感情障害を治療する医薬を製造するための請求項1～8の何れか一項記載の組み合わせの使用。

【請求項10】 うつ病を治療する医薬を製造するための請求項9記載の組み合わせの使用。

【請求項11】 請求項1～8の何れか一項に定義された組み合わせを、感情障害にかかっている患者に投与することによって感情障害を治療する方法。

【請求項12】 請求項1～8の何れか一項に定義された組み合わせを、うつ病にかかっている患者に投与することによってうつ病を治療する方法。

【請求項13】 活性成分が場合によっては補助剤、希釈剤、賦形剤および／または不活性担体と一緒にした請求項1～8の何れか一項に定義された組み合わせである医薬処方。

【請求項14】 第一の成分(a)を第二の成分(b)と同時に投与する請求項13記載の医薬処方。

【請求項15】 感情障害の治療に使用する請求項13または14に記載の医薬処方。

【請求項16】 うつ病の治療に使用する請求項15記載の医薬処方。

【請求項17】 請求項1または8に定義されたモノアミノキシダーゼ阻害剤を、請求項1～7の何れか一項に定義された選択的5-HT<sub>1B</sub>アンタゴニストまたは部分的アゴニストと同じ医薬処方に混合することからなる請求項1記載の組み合わせを製造する方法。

【請求項18】 請求項1または8に定義されたモノアミノキシダーゼ阻害剤が一つの医薬処方の形態にあり、請求項1～7の何れか一項に定義された選択的5-HT<sub>1B</sub>アンタゴニストまたは部分的アゴニストが一つの医薬処方の形態にある請求項1記載の組み合わせを製造する方法。

【請求項19】 場合によっては使用説明書を添付した、請求項1または8に定義されたモノアミノキシダーゼ阻害剤である第一の成分(a)および請求

項1～7の何れか一項に定義された選択的5-HT<sub>1B</sub>アンタゴニストまたは部分的アゴニストである第二の成分(b)の組み合わせを含有するキット。

【請求項20】 請求項1または8に定義されたモノアミンオキシダーゼ阻害剤である第一の成分(a)および請求項1～7の何れか一項に定義された選択的5-HT<sub>1B</sub>アンタゴニストまたは部分的アゴニストである第二の成分(b)の同時的投与によって治療作用の開始を改善する方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の分野】

本発明は、遊離塩基、溶媒和物またはその医薬的に許容し得る塩の形態にあるモノアミノオキシダーゼ（MAO）阻害剤および選択的h 5-HT<sub>1B</sub>受容体アンタゴニストまたは部分的アゴニスト、さらに詳しくはピペリジルまたはピペラジニル置換された1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンまたは3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン誘導体の組み合わせからなる生成物に関するものである。本発明は、また、本発明の組み合わせを製造する方法、この組み合わせを含有する医薬処方、および、うつ病、不安、強迫疾患（OCD）などのような感情障害を治療する改善剤としての同時的投与または別個の投与によるこの組み合わせの使用に関するものである。

## 【0002】

## 【発明の背景】

現在、一般に、モノアミノオキシダーゼ阻害剤（MAOIs）を包含する抗うつ病剤は、十分な臨床効果に達するまでに2～4週間を必要とするものとみなされている。反対に、副作用は直ちに起こる。すなわち、抗うつ病剤の作用の緩慢な開始は、患者が薬剤の治療効果でない副作用を体験する患者に対する易損性期間を与える。この期間の間中、治療をつづけることについて患者を説得することは、しばしば治療医師の重荷となる。さらに、自殺の危険のある患者においては、作用の開始が徐々であるために、患者は十分な逆転症状を体験することなく第一歩に戻り、自殺の危険の機会（window）および頻繁な入院の必要性を招く。作用の急速な開始を示す抗うつ病剤は、急速な症状減少のために有利であるばかりでなく、患者および医師に受け入れられ、入院の必要性および期間を減少する。十分な臨床効果に達するまでに同様に長期間を要することは、不安およびOCDのような他の感情障害の治療においても証明されている。

## 【0003】

## 【発明の要約】

本発明は、部分的には、MAO阻害剤および5-HT<sub>1B</sub>受容体のアンタゴニス

トまたは部分的アゴニストの組み合わせに関するものである。有利には、この組み合わせによる処置は、5-HTの増強された放出を生ずる。

#### 【0004】

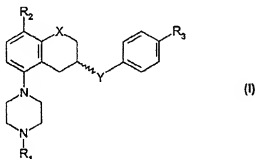
脳における5-HT伝達は、体細胞樹状突起の5-HT<sub>1A</sub>受容体（細胞発火の速度）および末端h5-HT<sub>1B</sub>受容体（5-HTの放出）によって負に調節される。MAO阻害剤は、両方のこれらの位置において作用することによって5-HTの伝達を減少する。末端h5-HT<sub>1B</sub>受容体のアンタゴニストは、神経末端における5-HT放出の減少を妨げてシナプスの5-HTの上昇した濃度を生じ、h5-HT<sub>1B</sub>受容体のアンタゴニストがMAO阻害剤の効能を改善する臨床の可能性を有し、治療的作用の急速な開始に対する新規な合理性を提供することを示す。

#### 【0005】

##### 組み合わせ

すなわち、モノアミノキシダーゼ阻害剤で第一の成分（a）を、ラセミ体、R-エナンチオマーまたはS-エナンチオマーとしての式（I）

##### 【化3】



〔式中、

Xは、CH<sub>2</sub>、Oであり；

Yは、CONH、NHCOであり；

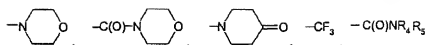
R<sub>1</sub>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルであり；

R<sub>2</sub>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲンであり；

R<sub>3</sub>は、

##### 【化4】





であり；

R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、独立してHまたはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである]

を有する選択的h 5-H T<sub>11</sub> アンタゴニストまたは部分的アゴニストである第二の成分 (b) (成分(a)および(b)は、遊離塩基、溶媒和物、好ましくは水和物またはその医薬的に許容し得る塩の形態にある) と組み合わせることによって、作用の急速な開始が起こり、結果として患者のより有効な治療が行われる。

#### 【0006】

第二の成分 (b) の好ましい実施態様においては、XがCH<sub>2</sub>である式Iの化合物、YがNHCOである式Iの化合物およびR<sub>3</sub>がモルホリノである式Iの化合物である。R<sub>1</sub>が水素、メチルまたはエチルであり、R<sub>2</sub>が水素、メチル、エチル、メトキシまたは臭素である化合物が好ましい。

#### 【0007】

式Iを有する好ましい化合物は、

(R) —N— [8—(ピペラジーン—1—イル)—1,2,3,4—テトラヒドロ—2—ナフチル] —4—モルホリノベンズアミド；

(R) —N— [8—(4—エチルピペラジーン—1—イル)—1,2,3,4—テトラヒドロ—2—ナフチル] —4—モルホリノベンズアミド；

(R) —N— [8—(4—メチルピペラジーン—1—イル)—1,2,3,4—テトラヒドロ—2—ナフチル] —4—モルホリノベンズアミド；

(R) —N— [5—メトキシ—8—(4—メチルピペラジーン—1—イル)—1,2,3,4—テトラヒドロ—2—ナフチル] —4—モルホリノベンズアミド；

(R) —N— [5—エチル—8—(4—メチルピペラジーン—1—イル)—1,2,3,4—テトラヒドロ—2—ナフチル] —4—モルホリノベンズアミド；

(R) —N— [5—エチル—8—(4—メチルピペラジーン—1—イル)—1,2,3,4—テトラヒドロ—2—ナフチル] —(4—モルホリノカルボニル) ベンズアミド；

(R) —N— [5—メトキシ—8—(4—メチルピペラジーン—1—イル)—1

, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル] - 4-モルホリノカルボニルベンズアミド;

(R) - N - [5-ブロモ-8- (ピペラジン-1-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル] - 4-モルホリノベンズアミド;

N - [5-ブロモ-8- (4-メチルピペラジン-1-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル] - 4-モルホリノベンズアミド;

(R) - N - [5-ブロモ-8- (4-メチルピペラジン-1-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル] - 4-トリフルオロメチルベンズアミド;

(R) - N - [5-メチル-8- (4-メチルピペラジン-1-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル] - 4-モルホリノベンズアミド;

N - (4-モルホリノフェニル) - 8- (4-メチルピペラジニル) - 5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド;

(R) - N - (4-モルホリノフェニル) - 8- (4-メチルピペラジニル) - 5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド;

(S) - N - (4-モルホリノフェニル) - 8- (4-メチルピペラジニル) - 5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド;

(R) - N - (モルホリノカルボニルフェニル) - 8- (4-メチルピペラジン-1-イル) - 5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド;

(S) - N - [5- (4-メチルピペラジン-1-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-イル] - 4-モルホリノベンズアミド;

(S) - N - [5- (4-メチルピペラジン-1-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-イル] - 4- (4-ピペリドン-1-イル) ベンズアミド;

(S) - N - [8-メチル-5- (4-メチルピペラジン-1-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-イル] - 4- (ジメチルアミノカルボニル) ベンズアミド;

N - [4- (4-モルホリニル) フェニル] - 8-メトキシ-5- (4-メチル

ルーピペラジーン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミドである。

# 【0008】

特に好ましい化合物は、(R)-N-[8-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミド、(R)-N-[5-メトキシ-8-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミドおよび(R)-N-[5-メチル-8-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミドである。

# 【0009】

(R)-エナンチオマー、(S)-エナンチオマーまたはラセミ体としての式Iの化合物は、遊離塩基またはその医薬的に許容し得る塩または水和物の形態で存在することができる。

# 【0010】

本明細書の文脈において、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルは、直鎖状または分枝鎖状であることができる。C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、t-ペンチル、ネオ-ペンチル、n-ヘキシルまたはi-ヘキシルであることができる。C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルが好ましく、メチルおよびエチルが特に好ましい。

本明細書の文脈において、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルは、直鎖状または分枝鎖状であることができる。C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチルまたはt-ブチルであることができる。メチルおよびエチルが好ましい。

# 【0011】

本明細書の文脈において、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであることができる。

本明細書の文脈において、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシは、直鎖状または分枝鎖状であることができる。C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、i-ペンチルオキシ、t-ペンチルオキシ、ネオ-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシまたはi-ヘキシルオキシであることができる。C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシが好ましく、メトキシが特に好ましい。

#### 【0012】

本明細書の文脈において、ハロゲンは、弗素、塩素、臭素または沃素であることができる。臭素が好ましい。

使用される適当な既知のモノアミノキシダーゼ阻害剤(MAOIs)は、モクロベミド、フェネルジン、トラニルシプラミン、プロファロミド、好ましくはモクロベミドまたはフェネルジンである。しかしながら、本発明による組み合わせにおける成分(a)は、これらのMAOIsにのみ限定されるものではない。

#### 【0013】

本発明による組み合わせは、活性な第一の成分(a)および活性な第二の成分(b)の両方を含有する一つの医薬処方、または、活性な第一の成分(a)に対する医薬処方および活性な第二の成分(b)に対する医薬処方からなる二つの異なる医薬処方において存在することができる。医薬処方は、錠剤またはカプセル、粉末、混合物、溶液または他の適当な医薬処方の形態にあることができる。

#### 【0014】

本発明の組み合わせは、例えば普通の方法で混合によって、MAO阻害剤を上述した選択的h5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニストと同じ処方に混合することによって製造することができる。

本発明は、また、MAO阻害剤である第一の成分(a)および上述したような選択的h5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニストである第二の成分(b)の組み合わせの同時投与によって治療作用の開始を改善する方法を包含する。

本発明の他の実施態様は、MAO阻害剤である第一の成分(a)および上述したような選択的h5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニストである第二の成分(b)の組み合わせを含有するキットである。キットは使用説明書を包含することができる。

## 【0015】

医薬処方

本発明によれば、組み合わせ中の化合物は、普通、医薬的に許容し得る投与形態で、遊離塩基、溶媒和物、例えば水和物または医薬的に許容し得る非毒性の酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、乳酸塩、酢酸塩、磷酸塩、硫酸塩、スルファミン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩などとしての活性成分を含有する医薬処方の形態で、経口的に、直腸的にまたは注射によって投与される。投与形態は、固体、半固体または液状の処方であることができる。普通、活性物質は、処方の0.1～99重量%、特に注射用に企図された処方に対しては0.5～20重量%、そして経口の投与に適した処方に対しては0.2～50重量%を構成する。

医薬処方は、場合によっては補助剤、希釈剤、賦形剤および／または不活性担体と一緒に、活性成分を含有する。

## 【0016】

経口的適用に対する投与単位の形態の本発明の組み合わせの医薬処方を製造するために、選択された化合物を固体の賦形剤、例えばラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、澱粉、例えば馬鈴薯澱粉、とうもろこし澱粉またはアミロペクチン、セルロース誘導体、結合剤、例えばゼラチンまたはポリビニルピロリドン、崩壊剤、例えばナトリウム澱粉グリコレート、架橋結合したPVP、クロスカルメロースナトリウムおよび滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ワックス、パラフィンなどと混合し、次いで、錠剤に圧縮することができる。被覆された錠剤が必要である場合は、上述したようにして製造された芯を、例えばアラビアゴム、ゼラチン、タルク、二酸化チタンなどを含有する濃厚な糖溶液で被覆することができる。このようにする代わりに、錠剤は容易に揮発する有機溶剤または有機溶剤の混合物に溶解した当業者に既知の重合体で被覆することもできる。異なる活性物質または活性化合物の異なる量を含有する錠剤を容易に区別するために、これらコーティングに染料を加えることができる。

## 【0017】

軟ゼラチンカプセルの処方においては、活性物質を、例えば植物油またはポリエチレングリコールと混合することができる。硬ゼラチンカプセルは、錠剤に対して上述した賦形剤、例えばラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、澱粉（例えば馬鈴薯澱粉、とうもろこし澱粉またはアミロペクチン）、セルロース誘導体またはゼラチンを使用した活性物質の顆粒を含有することができる。また、液状または半固体状の薬剤を、硬ゼラチンカプセルに充填することができる。

#### 【0018】

直腸適用に対する投与単位は、溶液または懸濁液であることができるか、または中性の脂肪基剤と混合された活性物質を含有する坐剤または植物油またはパラフィン油と混合された活性物質を含有するゼラチン直腸カプセルの形態で製造することができる。経口的適用に対する液状処方は、シロップまたは懸濁液、例えば上述した活性物質約0.2～20重量%（残りは、糖およびエタノール、水、グリセロールおよびプロピレングリコールの混合物である）を含有する溶液の形態にあることができる。場合によっては、このような液状処方は、着色剤、風味剤、サッカリンおよび濃化剤としてのカルボキシメチルセルロースまたは当業者に知られている他の賦形剤を含有することができる。

#### 【0019】

注射による非経口的適用に対する溶液は、好ましくは約0.5～10重量%の濃度の活性物質の水溶性の医薬的に許容し得る塩の水溶液において製造することができる。これらの溶液は、また、安定剤および／または緩衝剤を含有することができ、有利には種々の投与単位アンプル中において提供される。

#### 【0020】

ヒトの治療的処置における本発明の組み合わせ中の活性化化合物の適当な一日当たりの使用量は、経口的投与においては体重1kg当たり約0.01～100mgであり、非経口的投与においては体重1kg当たり0.001～100mgである。活性化h5-HT<sub>2A</sub>アンタゴニストの一日当たりの使用量は、MAO阻害剤の一日当たりの使用量とは非常に異なっていることができるが、使用量は、また両方の活性化化合物に対して同じであることもできる。

## 【0021】

医薬的使用

他の見地においては、本発明は、MAO阻害剤である第一の成分(a)と上述した式Iを有する選択的h5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニストまたは部分的アゴニスト、好ましくはアンタゴニストである第二の成分(b)との組み合わせの使用および5-ヒドロキシトリプタミン仲介疾患、例えば感情障害の治療における使用を提供する。感情障害の例は、CNSにおける疾患、例えば気分疾患(うつ病、主要抑うつ性エピソード、気分変調、季節性感情障害、抑うつ性期の双極性疾患)、不安疾患(強迫疾患、広所恐怖症を有する／有しない恐慌性障害、対人恐怖、特殊な恐怖、全般不安疾患、心的外傷後ストレス障害)、人格異常疾患(衝動抑制の疾患、拔毛狂)である。CNSにおける他の疾患、例えば肥満症、食欲不振、病的飢餓、月経前症状、性的障害、アルコール中毒症、タバコ乱用、自閉症、注意欠陥症、機能亢進疾患、片頭痛、記憶疾患(年令関連記憶障害、初老期および老年痴呆)、病的攻撃性、精神分裂、内分泌疾患(例えばプロラクチン血症)、発作、運動障害、パーキンソン病、体温調節、疼痛、高血圧症もまた、上述した組み合わせで治療することができる。他のヒドロキシトリプタミン仲介疾患の例は、尿失禁、血管痙攣および腫瘍の成長制御(例えば肺癌)であり、同様にこれらの疾患を上述した組み合わせで治療することができる。

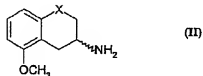
## 【0022】

中間体の製法

1. YがNHCOであり、XがCH<sub>2</sub>またはOである場合

(i) 式IIIの化合物を得るためのラセミ体またはエナンチオマーとしての式II

## 【化5】



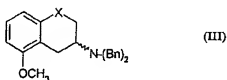
の化合物のベンジル化は、適当なベンジル化剤、例えば臭化ベンジルまたは塩化ベンジルのようなハロゲン化ベンジルまたは活性化アルコール、例えばベンジル

メシレートまたはベンジルトシレートとの反応によって実施することができる。反応は、 $+20^{\circ}\text{C}\sim+150^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度で適当な塩基、例えば $\text{NaOH}$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ またはトリエチルアミンのようなトリアルキルアミンを使用して、適当な溶剤、例えば $\text{N,N}$ -ジメチルホルムアミド、アセトンまたはアセトニトリル中で化合物IIの塩または塩基を使用して実施することができる。適当な触媒、例えば沃化カリウムまたは沃化ナトリウムの存在は、反応の速度を増加させることができる。式IIにおける窒素は、また適当な溶剤、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノールまたはエタノール中において、還元剤、例えばシアノ硼水素化ナトリウムまたは水素化硼素ナトリウムの存在下において、または触媒的に $\text{H}_2$ およびパラジウム、白金、ロジウムまたはニッケルを含有する適当な触媒を使用して、アリールアルデヒドによる還元的アルキル化によって保護することもできる。 $p$ -トルエンスルホン酸のようなプロトン供与体を使用してイミン/エナミンの形成を触媒し、酢酸のような適当な酸によって $\text{pH}$ を僅かに酸性に調節して反応を速めて化合物IIIを得ることができる。

### 【0023】

(ii) 式IVの化合物を得るための式III

#### 【化6】



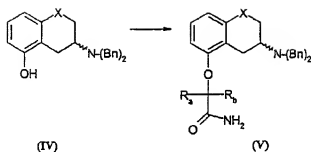
の化合物の脱メチル化は、適当な溶剤中において化合物を酸性試薬、例えば水性 $\text{HBr}$ 、 $\text{HI}$ 、 $\text{HBr}/\text{CH}_3\text{COOH}$ 、 $\text{BBR}_3$ 、 $\text{AlCl}_3$ 、ピリジン- $\text{HCl}$ で、または塩基性核酸試薬、例えば $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^-$ または $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}^-$ で処理することによって実施することができる。適当な溶剤は、塩化メチレンまたはクロロホルムであり、反応は、 $-78^{\circ}\text{C}\sim+60^{\circ}\text{C}$ の間の温度で行われる。

### 【0024】

(iii)

#### 【化7】

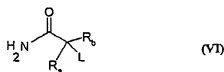




【0025】

式Vの化合物への式IVの化合物の変換は、式VI

【化8】

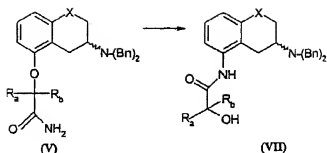


(式中、Lは脱離基、例えば塩素、臭素または沃素のようなハロゲンまたはアルカン-またはアレンスルホニルオキシ基、例えばp-トルエンスルホニルオキシ基を示し、 $R_a$ および $R_b$ は、水素または低級アルキル、例えばメチルである)の化合物との反応によって実施することができる。該方法は、 $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $KOH$ 、 $NaOH$ 、 $BuLi$ または $NaH$ のような塩基との反応によって得られた式IVの化合物の塩を使用して実施することができる。反応は、適当な溶剤、例えば非プロトン性溶剤、例えばジオキサン、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼンまたは石油エーテル中に行なうことができ、反応は $+20^{\circ}C \sim +150^{\circ}C$ の間で行われる。

【0026】

(iv)

【化9】



式VIIの化合物への式Vの化合物の転位は、+20℃～+150℃の範囲の温度で適当な溶剤、例えば非プロトン性溶剤、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、1,1,3,3-テトラメチル尿素、テトラヒドロフランまたはヘキサメチル磷酸トリアミド中において、適当な塩基、例えば $K_2CO_3$ 、KOH、カリウム第3ブトキシドまたはNaHを使用して実施することができる。溶剤中における適当な濃度の1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミドンまたはヘキサメチル磷酸トリアミドのような補助溶剤の存在は、反応の速度を増加させることができる。

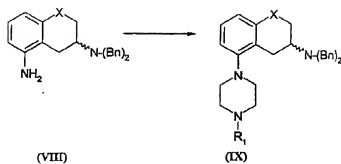
#### 【0027】

(v) 化合物VIIIへの式VIIの化合物の加水分解は、適当な溶剤、例えば $H_2O$ 、エタノール、メタノールまたはこれらの混合物中で $H_2SO_4$ 、HClまたはHBrのような酸を使用して酸性条件下で+20℃～+100℃の温度で、または適当な溶剤、例えば $H_2O$ 、エタノール、メタノールまたはこれらの混合物中でNaOHまたはKOHのような塩基を使用して塩基性条件下で+20℃～+100℃の温度で実施することができる。

#### 【0028】

(vi)

【化10】

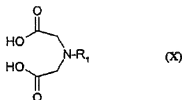


【0029】

式IXの化合物への式VIIIの化合物の変換は、

(a) 式X

【化11】

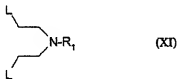


(式中、 $R_1$ は $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである)の化合物との反応によって実施することができる。この方法は、 $N, N'$ -カルボニルジイミダゾールのようなカップリング試薬の存在下において適当な溶剤、例えば非プロトン性の／無水の溶剤、例えばテトラヒドロフランまたは $N, N$ -ジメチルホルムアミド中で実施することができ、反応は $+20^\circ\text{C} \sim +130^\circ\text{C}$ の間の温度で行われる。この反応後に、 $+20^\circ\text{C} \sim$ 還流温度の間の温度で適当な溶剤、例えばジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン中で、イミドを適当な還元剤、例えば $\text{LiAlH}_4$ で還元する、または

【0030】

(b) 式XI

【化12】



(式中、Lは脱離基、例えば塩素または臭素のようなハロゲンまたはアルカンーまたはアレンスルホニルオキシ基、例えばp-トルエンスルホニルオキシ基を示し、 $R_1$ はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである)の化合物との反応によって実施することができる。方法は、適当な塩基、例えば $K_2CO_3$ 、 $NaHCO_3$ または $KOH$ を使用して適当な溶剤、例えばエタノール、ブタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルまたは水とアセトニトリルの混合物中で実施することができ、反応は $+20^\circ C \sim +150^\circ C$ の間の温度で行われる。

### 【0031】

$R_1$ が $C_1 \sim C_6$ アルキルである式IXのアルキル化された化合物への $R_1$ が水素である式IXの化合物の変換は、 $R_1-L$  (式中、Lは適当な脱離基、例えば塩素、臭素または沃素のようなハロゲンまたはアルカンーまたはアレンスルホニルオキシ基、例えばp-トルエンスルホニルオキシ基であり、 $R_1$ は $C_1 \sim C_6$ アルキルである)のような適当なアルキル化試薬を使用して実施することができる。反応は、適当な塩基、例えば $K_2CO_3$ 、 $NaHCO_3$ 、 $NaOH$ またはトリエチルアミンのようなトリアルキルアミンを使用して適当な溶剤、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、アセトニトリルまたはテトラヒドロフラン中で実施することができる。反応は $+20^\circ C \sim +120^\circ C$ の間の温度で行うことができる。または

### 【0032】

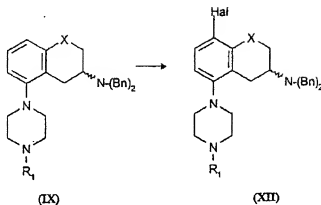
$R_1$ が $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである式IXのアルキル化された化合物への $R_1$ が水素である式IXの化合物の変換は、適当な溶剤、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノールまたはエタノール中で還元剤、例えばシアノ硼水素化ナトリウムまたは水素化硼素ナトリウムの存在下または触媒的に $H_2$ およびパラジウム、白金、ロジウムまたはニッケルを含有する適当な触媒を使用して、化合物 $R_1-CHO$  (式中、 $R_1$ は水素または $C_1 \sim C_5$ アルキルである)または $C_3 \sim C_6$ 環状ケトンによる還元アルキル化によって実施することができる。p-トルエンスルホン酸のようなプロトン供与体を使用してイミン/エナミンの形成を触媒することができ、そして酢酸のような適当な酸による僅

かに酸性へのpHの調節は、反応を速める。

【0033】

(vii)

【化13】

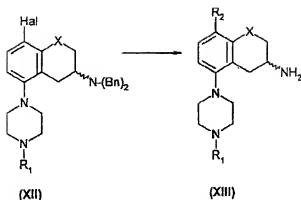


式XIIの化合物を得るための式（IX）（式中、 $R_1$ は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである）の化合物のハロゲン化は、 $Br_2$ 、 $Cl_2$ 、 $I_2$ 、 $ICl$ または $SO_2Cl_2$ のような適当なハロゲン化剤を使用して芳香族求電子置換によって遂行することができる。反応は、適当な塩基、例えば酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属の酢酸塩を使用してまたは使用しないで、 $-20^\circ C$ ～室温の間の反応温度で、適当な溶剤、例えば酢酸、 $HCl$ ／エタノールまたは水中で化合物IXの塩または塩基を使用して実施することができる。

【0034】

(viii)

【化14】



(式中、 $R_1$  は水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルであり、 $R_2$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキルである)。

#### 【0035】

式XIIIの化合物への式XIIの化合物の変換は、適当なアルキル-リチウムまたは金属、例えばブチリチウム、リチウムまたはマグネシウム片を使用して適当な無水の溶剤、例えばテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル中で金属-ハロゲン交換し、次いで適当なハロゲン化アルキル、例えば沃化メチル、臭化エチルまたは沃化プロピルで処理し、反応を $-78^{\circ}\text{C}$ ～室温の範囲の反応温度で遂行し、次いで適当な溶剤、例えば酢酸またはエタノール中および $+20^{\circ}\text{C}$ ～ $+120^{\circ}\text{C}$ の間の反応温度におけるパラジウム、ロジウム、白金またはニッケルを含有する適当な触媒上の水素添加によりベンジル基を開裂することによって、または他の求電子試薬、例えばアセトアルデヒドまたはクロロギ酸メチルで処理し、その後以下の適当な処理を行うことによって実施することができる。後者の処理の場合における反応は、 $-78^{\circ}\text{C}$ ～室温の範囲の反応温度で遂行することができる。

#### 【0036】

アセトアルデヒドを求電子試薬として使用する場合には、上記反応後に、適当な溶剤、例えば酢酸またはエタノール中におけるパラジウム、ロジウム、白金またはニッケルを含有する適当な触媒上の水素添加によってベンジルアルコールを還元し、ベンジル基を開裂し、反応を $+20^{\circ}\text{C}$ ～ $+120^{\circ}\text{C}$ の間の反応温度で行う。

## 【0037】

クロロギ酸メチルを求電子試薬として使用する場合には、上記反応後に、水素化アルミニウムリチウムのような適当な還元剤を使用して適当な溶剤、例えばジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン中でメチルエステルを還元し、反応を $+20^{\circ}\text{C}$ ～還流温度の間で行い、次いで適当な溶剤、例えば酢酸またはエタノール中におけるパラジウム、ロジウム、白金またはニッケルを含有する適当な触媒上の水素添加によってベンジル基の開裂およびベンジルアルコールの還元を行い、反応を $+20^{\circ}\text{C}$ ～ $+120^{\circ}\text{C}$ の間で行う。

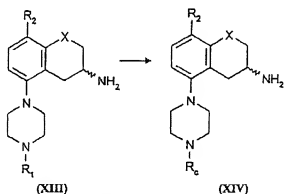
## 【0038】

$\text{R}_1$ が水素である場合は、ピペラジン窒素をリチウム化工程の前に、適当な保護基、例えばベンジル基または当業者に知られている他の保護基で保護し、当業者に知られている方法によって除去して式XIIIの化合物を得る。

## 【0039】

(ix)

## 【化15】

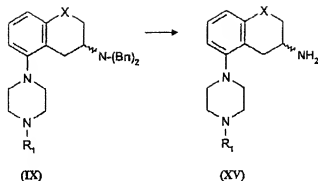


式XIV (式中、 $\text{R}_6$ は適当な保護基である)の化合物への式XIII (式中、 $\text{R}_1$ は水素である)の化合物の変換は、適当な塩基、例えばトリエチルアミンまたは $\text{K}_2\text{CO}_3$ を使用し、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $+60^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、適当な溶剤、例えば塩化メチレンまたはクロロホルム中において適当な保護試薬、例えばジ-第3ブチルジカーボネートでピペラジン環を保護することによって実施することができる。

## 【0040】

(x)

## 【化16】

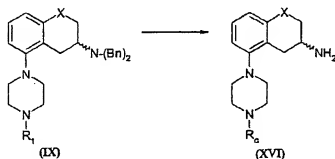


式XV（式中、 $R_1$ は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである）の化合物への式IX（式中、 $R_1$ は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである）の化合物の変換は、適当な溶剤、例えば酢酸またはエタノール中におけるパラジウム、ロジウム、白金またはニッケルを含有する適当な触媒上の水素添加によるベンジル基の開裂によって実施することができ、反応は $+20^\circ\text{C} \sim +120^\circ\text{C}$ の間の温度で行うことができる。

## 【0041】

(xi)

## 【化17】



式XVI（式中、 $R_2$ は適当な保護基を示す）の化合物への式IX（式中、 $R_1$ は水素である）の化合物の変換は、

(a)  $+20^\circ\text{C} \sim +120^\circ\text{C}$ の間の反応温度で適当な溶剤、例えば酢酸またはエタノール中でパラジウム、白金、ロジウムまたはニッケルを含有する触媒を使用する水素添加、または

(b)  $+20^\circ\text{C} \sim$ 還流温度の間の反応温度で、ギ酸アンモニウムおよびPd/



Cの存在下においてメタノールのような適当な溶剤中で行われる脱ベンジル化によって実施することができる。

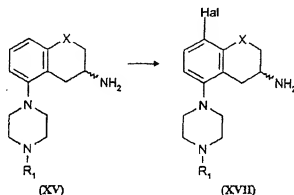
【0042】

該反応後に、適当な塩基、例えばトリエチルアミンまたは $K_2CO_3$ を使用し、 $-20^{\circ}C \sim +60^{\circ}C$ の間の温度で、適当な溶剤、例えば塩化メチレンまたはクロロホルム中において適当な保護試薬、例えばジ第3ブチルジカルボネートでピペラジン環を保護する。

【0043】

(xii)

【化18】

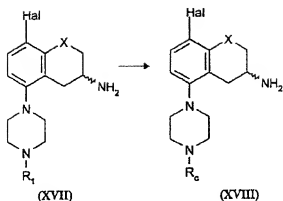


式XVIIの化合物を得るための式XV（式中、 $R_1$ は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである）の化合物のハロゲン化は、 $Br_2$ 、 $Cl_2$ 、 $I_2$ 、 $ICl$ または $SO_2Cl_2$ のような適当なハロゲン化剤を使用する芳香族求電子置換によって遂行することができる。反応は適当な塩基、例えば酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属の酢酸塩を使用するかまたは使用することなく、 $-20^{\circ}C \sim$ 室温の間の反応温度で、適当な溶剤、例えば酢酸、 $HCl$ /エタノールまたは水中において化合物XVの塩または塩基を使用して実施することができる。

【0044】

(xiii)

【化19】

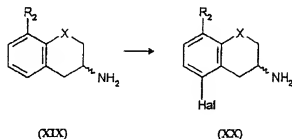


式XVIII（式中、 $R_2$ は適当な保護基である）の化合物への式XVII（式中、 $R_1$ は水素である）の化合物の変換は、適当な塩基、例えばトリエチルアミンまたは $K_2CO_3$ を使用し、 $-20^\circ C \sim +60^\circ C$ の間の温度で、適当な溶剤、例えば塩化メチレンまたはクロロホルム中で適当な保護試薬、例えばジ-第3ブチルジカルボネートでピペラジン環を保護することによって実施することができる。

#### 【0045】

(xiv)

#### 【化20】



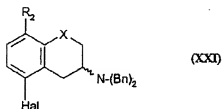
式XXの化合物を得るためのラセミ体またはエナンチオマーとしての式XIX（式中、 $R_2$ は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである）の化合物（XがOである場合は、Thorberg, S.O等、Acta Pharm. Suec. 1987, 24, 169-182に記載されており；Xが $CH_2$ である場合は商業的に入手することができる）のハロゲン化は、 $Br_2$ 、 $Cl_2$ 、 $I_2$ 、 $ICl$ または $SO_2Cl_2$ のような適当なハロゲン化剤を使用する芳香族求電子置換によって遂行することができる。反応は適当な塩基、例えば酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属の酢酸塩を使用するかまたは使用することなく、 $-20^\circ C \sim$ 室温の間の反応温度で、適当な溶剤、例えば酢酸、 $HCl$ ／エタノールま

たは水中で化合物XIXの塩または塩基を使用して実施することができる。

【0046】

(xv) 式XXI

【化21】

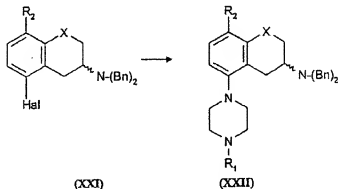


の化合物を得るためのラセミ体またはエナンチオマーとしての式XXのベンジル化は、適当なベンジル化剤、例えば臭化ベンジルまたは塩化ベンジルのようなハロゲン化ベンジルまたは活性化アルコール、例えばベンジルメシレートまたはベンジルトシレートとの反応によって実施することができる。反応は+20℃～+150℃の範囲の室温で適当な塩基、例えばトリエチルアミン、NaOH、NaHCO<sub>3</sub>またはK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を使用して適当な溶剤、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、アセトンまたはアセトニトリル中で、式XXの化合物の塩または塩基を使用して実施することができる。適当な触媒、例えば沃化カリウムまたは沃化ナトリウムのようなアルカリ金属のハロゲン化物の存在は、反応の速度を増加させる。

【0047】

(xvi)

【化22】



式XXII（式中、R<sub>1</sub>は水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルであり、R<sub>2</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシである）の化合物への式XXIの化合物の変換は

、式XXIII

【化23】

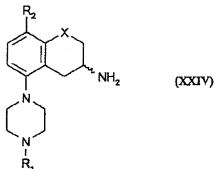


(式中、 $R_1$  は水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルである) の化合物との反応によって実施することができる。方法は、適当なパラジウム触媒、例えば  $PdZ_2$ 、 $L'_2Pd(O)$  または  $L'_2PdZ_2$  (式中、 $Z$  はハロゲン、例えば塩素または臭素を示し、 $L'$  は適当なリガンド、例えばトリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリフルリルホスフィン、トリフェニルアルシン、またはジベンジリデンアセトンを示す) の存在下において、リガンド  $L''$ 、例えばトリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリフルリルホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(ラセミ体またはエナンチオマーとしての) またはトリフェニルアルシンを添加するかまたは添加することなく、適当な塩基、例えばナトリウム第3ブトキシドまたはリチウムビス(トリメチルシリル)アミドを使用して適当な溶剤、例えば非プロトン性溶剤、例えばベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフランまたは  $N,N$ -ジメチルホルムアミド中で実施することができる。反応は、 $+20^\circ C \sim +150^\circ C$  の間の温度で実施することができる。

【0048】

(xvii) 式XXIV

【化24】

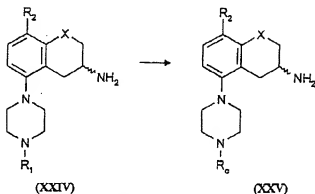


(式中、 $R_1$ は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 $R_2$ は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである)の化合物への式XXIIの化合物の変換は、 $+20^\circ\text{C} \sim +120^\circ\text{C}$ の間の反応温度で適当な溶剤、例えば酢酸またはエタノール中でパラジウム、白金、ロジウムまたはニッケルを含有する触媒を使用する水素添加によって実施することができる。

【0049】

(xviii)

【化25】

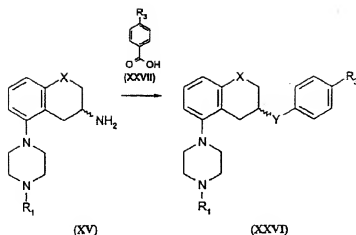


式XXV(式中、 $R_6$ は適当な保護基である)の化合物への式XXIV(式中、 $R_1$ は水素である)の化合物の変換は、適当な塩基、例えばトリエチルアミンまたは $K_2CO_3$ を使用し、 $-20^\circ\text{C} \sim +60^\circ\text{C}$ の間の温度で、適当な溶剤、例えば塩化メチレンまたはクロロホルム中で適当な保護試薬、例えばジ-第3ブチルジカーボネートでピペラジン環を保護することによって実施することができる。

【0050】

(xix)

【化26】



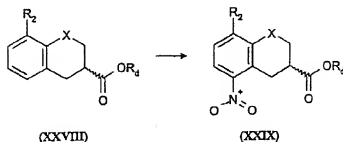
式XXVI (式中、YはNHCOであり、R<sub>3</sub>は上記の一般式Iにおいて定義した通りである)の化合物への式XV (式中、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキルである)の化合物の変換は、適当な塩基、例えばトリエチルアミンのようなトリアルキルアミンを使用して適当な溶剤、例えば塩化メチレンまたはクロロホルム中で酸塩化物として活性化された式XXVIIの適当な安息香酸でアシル化することによって、または、適当な溶剤、例えばN,N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中でN-メチルモルホリンのような適当な塩基を使用し、式XXVIIの安息香酸を活性化剤、例えばN,N'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはジフェニルホスフィン酸クロリドと一緒に使用することによって実施することができる。反応は、+20℃~+150℃の間の温度で行うことができる。

#### 【0051】

2. YがCONHであり、XがCH<sub>2</sub>またはOである場合

(i)

#### 【化27】



(式中、 $R_2$ は $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり、 $R_4$ は $C_1 \sim C_6$ アルキルである)

式XXIXの化合物を得るための式XXVIIIの化合物のニトロ化は、 $-20^\circ\text{C} \sim$ 室温の間の反応温度で適当な溶剤、例えば酢酸、無水酢酸または水中において適当なニトロ化試薬、例えば硝酸または硝酸および硫酸を使用して芳香族求電子置換によって実施することができる。

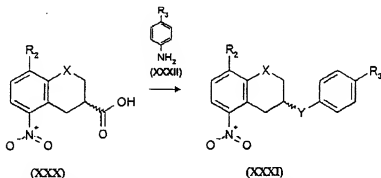
#### 【0052】

(ii) 式XXXの化合物を得るための式XXIXの化合物の加水分解は、 $+20^\circ\text{C} \sim$ 還流温度の間の温度で適当な溶剤、例えば $\text{H}_2\text{O}$ 、エタノール、メタノール、酢酸またはこれらの混合物中で $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{HCl}$ 、 $\text{HBr}$ のような酸を使用して酸性条件下で、または $+20^\circ\text{C} \sim$ 還流温度の間の温度で適当な溶剤、例えば $\text{H}_2\text{O}$ 、エタノール、メタノールまたはこれらの混合物中で $\text{NaOH}$ または $\text{KOH}$ のような塩基を使用して塩基性条件下で実施することができる。

#### 【0053】

(iii)

#### 【化28】



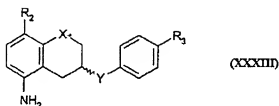
式XXXI (式中、 $Y$ は $\text{CONH}$ であり、 $R_2$ は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである)の化合物への式XXX (式中、 $R_2$ は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである)の化合物の変換は、適当な溶剤、例えば塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、ジオキサンまたはテトラヒドロフラン中において適当な塩基、例えばトリアルキルアミン、例えばトリエチルアミンを使用して酸クロリドのような酸ハライドとして式XXXの化合物の酸官能を活性化するかまたは適当な塩基、例えば $N$ -メチルモルホリンと一緒に活性化剤、例えば $N,N'$ -カルボニルジミダゾール、 $N,N$ -ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはジフェニルホスフ

イン酸クロリドを使用し、次いで適当なアニリンXXXII（式中、 $R_3$ は上記式Iにおいて定義した通りである）を加えることによって実施することができる。反応は0℃と+120℃との間の温度で実施することができる。

【0054】

(iv) 式XXXIII

【化29】



（式中、YはCONHであり、 $R_3$ は一般式Iにおいて定義した通りである）の化合物への式XXXIの化合物の変換は、+20℃～+120℃の間の反応温度で適当な溶剤、例えばエタノール、メタノールまたは酢酸中でパラジウム、白金またはニッケルを含有する触媒を使用して水素添加するかまたは二チオン酸ナトリウムで還元することによって実施することができる。

【0055】

3.

【化30】



【0056】

式XXXVの化合物への式XXXIVの化合物の変換は、

(a) 室温～還流温度の間の反応温度でNaOHまたはKOHのような適当な塩基の存在下において適当な溶剤、例えば水性メタノールまたは水性エタノール中で式XXXIVの化合物のニトリルを加水分解し、次いで

(b) 室温～還流温度の間の反応温度でHClまたはHBrのような適当な酸の存在下において適当な溶剤、例えば水性メタノール、水性エタノールまたは水中で酸性の条件下で上述したようにして形成されたアミドおよびケタールを加水分



解することによって実施することができる。

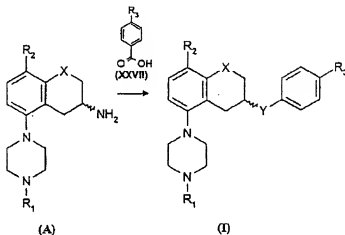
【0057】

最終生成物の製造

本発明の他の目的は、以下の方法によって一般式 I の化合物を製造する方法 A (i)、A (ii)、B または C である。

A (i).

【化31】



式中、 $R_1$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルであり、 $Y$  は  $NHCO$  であり、 $X$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は上記一般式 I において定義された通りである。

【0058】

式XXVIIの活性化安息香酸によるかまたは活性化試薬と一緒に式XXVIIの安息香酸を使用することによる式Aの化合物のアシル化

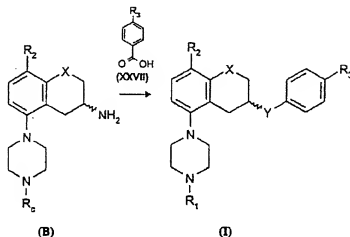
すなわち、方法A(i)によるアシル化は、 $-20^{\circ}C \sim$ 還流温度の間の温度で適当な塩基、例えばトリエチルアミンのようなトリアルキルアミンを使用して適当な溶剤、例えば塩化メチレンまたはクロロホルム中で酸クロリドとして活性化された式XXVII (式中、 $R_3$  は上記式 I において定義された通りである) の適当な安息香酸を使用して、または  $+20^{\circ}C \sim +150^{\circ}C$  の間の温度で適当な塩基、例えば  $N$ -メチルモルホリンを使用して適当な溶剤、例えば  $N, N'$ -ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中で活性化試薬、例えば  $N, N'$ -カルボニル

ジイミダゾール、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはジフェニルホスフィン酸クロリドと一緒に式XXVII（式中、R<sub>3</sub>は上記式Iにおいて定義した通りである）の安息香酸を使用することによって実施することができる。

【0059】

A(ii).

【化32】



式中、R<sub>1</sub>は水素であり、YはNHCOであり、R<sub>2</sub>は保護基であり、X、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は上記の一般式Iにおいて定義した通りである。

【0060】

式Bの化合物のアシル化

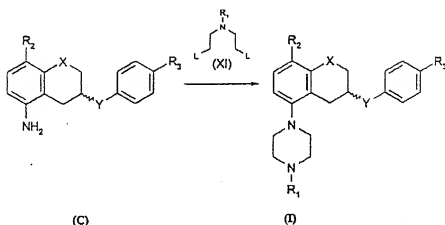
すなわち、方法A(ii)によるアシル化は、-20℃～還流温度の間の温度で適当な塩基、例えばトリエチルアミンのようなトリアルキルアミンを使用して適当な溶剤、例えば塩化メチレンまたはクロロホルム中で酸クロリドとして活性化された式XXVII（式中、R<sub>3</sub>は上記式Iにおいて定義された通りである）の適当な安息香酸を使用して、または+20℃～+150℃の間の温度で適当な塩基、例えばN-メチルモルホリンを使用して適当な溶剤、例えばN,N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中で活性化試薬、例えばN,N'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはジフェニルホスフィン酸クロリドと一緒に式XXVII（式中、R<sub>3</sub>は上記式Iにおいて定義された通りである）の安息香酸を使用することができ、次いで+20℃～+60℃の

間の温度で適当な溶剤、例えば塩化メチレンまたはクロロホルム中でトリフルオロ酢酸のような適当な酸で加水分解することによって保護基R<sub>c</sub>を除去することができる。

【0061】

B.

【化33】



式中、YはCONHであり、X、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は上記一般式Iにおいて定義した通りである。

【0062】

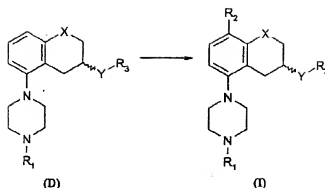
式XI（式中、Lは脱離基である）の化合物との反応

すなわち、方法Bによる反応は、式XI（式中、R<sub>1</sub>は上記一般式Iにおいて定義した通りであり、Lは脱離基、例えば塩素または臭素のようなハロゲンまたはアルカンールまたはアレンスルホニルオキシ基、例えばp-トルエンスルホニルオキシ基である）の化合物を使用して実施することができる。方法は、適当な塩基、例えばK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaHCO<sub>3</sub>またはKOHを使用するかまたは使用することなく適当な溶剤、例えばエタノール、ブタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルまたは水とアセトニトリルとの混合物中で実施することができる。反応は+20℃～+150℃の間で行うことができる。

【0063】

C.

【化34】



式中、YはNHCOであり、R<sub>2</sub>はハロゲンであり、X、R<sub>1</sub>およびR<sub>3</sub>は上記一般式Iにおいて定義した通りである。

#### 【0064】

式Dの化合物と適当なハロゲン化剤、例えばBr<sub>2</sub>、Cl<sub>2</sub>、I<sub>2</sub>、IClまたはSO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>との反応

すなわち、方法Cによる反応は、適当なハロゲン化剤、例えばBr<sub>2</sub>、Cl<sub>2</sub>、I<sub>2</sub>、IClまたはSO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を使用する芳香族求電子置換によって実施することができる。この反応は、適当な塩基、例えば酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属の酢酸塩を使用するかまたは使用することなく、-20℃～室温の間の反応温度で適当な溶剤、例えば酢酸、HCl／エタノールまたは水中で化合物Dの塩または塩基を使用して実施することができる。

#### 【0065】

##### 【実施例】

##### 5-HTx アンタゴニストに対する中間体および出発物質の製造

##### 製造1

(R)-2-N,N-ジベンジルアミノ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

アセトニトリル(600ml)中の(R)-8-メトキシ-2-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン塩酸塩(24g、0.11モル)の溶液に、炭酸カリウム(53g、0.39モル)、活化カリウム(触媒量)および臭化ベンジル(34ml、0.28モル)を加えた。反応混合物を還流下で35時間攪拌した。沈澱を濾去し、アセトニトリルを真空中で除去した後に、残留物をジエチルエ

ーテルと水との間に分配した。有機相を分離し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、真空中で蒸発して粗製生成物を得た。これを、溶離剤としてヘキサン／酢酸エチル (3 : 1) を使用してシリカゲルカラム上で精製した。収量：白色の固体としての標記化合物 36 g (91%)。融点  $105 \sim 107^\circ\text{C}$ 。  $[\alpha]_D^{25} + 12.4^\circ$  ( $c = 1.0$ 、クロロホルム)。EIMS (70 eV)  $m/z$  (相対強度) 357 ( $100, M^+$ )。

# 【0066】

## 製造2

(R)-7-N,N-ジベンジルアミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフトール

(R)-2-N,N-ジベンジルアミノ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (43 g, 0.12 モル) を、ジエチルエーテル (800 ml) に溶解し、過剰のエーテル性 HCl 溶液を滴加した。沈澱を濾過し、真空中で乾燥させて白色の固体を得た。この粗製生成物 (42 g, 0.11 モル) を無水の塩化メチレン (1 L) に溶解し、 $-60^\circ\text{C}$  に冷却した。この溶液に無水の塩化メチレン (100 ml) に溶解した三臭化硼素 (16 ml, 0.15 モル) を滴加した。反応混合物を  $-5^\circ\text{C}$  に到達させ、この温度で一晩保持した。氷冷した溶液に 2 M 水酸化アンモニウム水溶液を滴加し、混合物を塩化メチレンで 2 回抽出した。合した有機相を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、濾過し、溶剤を真空中で除去して粗製の残留物を得た。シリカ (溶離剤：塩化メチレン) 上でクロマトグラフィー処理して、粘稠な透明な油状物として標記化合物 34 g (収率 93%) を得た。  $[\alpha]_D^{25} + 11.8^\circ$  ( $c = 1.5$ 、クロロホルム)。EIMS (70 eV)  $m/z$  (相対強度) 343 (53,  $M^+$ )。

# 【0067】

## 製造3

(R)-2-(7-N,N-ジベンジルアミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ)-2-メチルプロパンアミド

(R)-2-N,N-ジベンジルアミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフトール (10 g, 2.9 ミリモル) を無水のジオキサン (150 ml) 中で、水素

化ナトリウム（油中80%、0.96 g、32ミリモル）と一緒に1時間攪拌した。2-ブロモ-2-メチルプロパンアミド（4.8 g、29ミリモル；Coutts I.G.C.; Southcott M.R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1990. 767-770に記載されている）を加え、反応混合物を100℃で2.5時間加熱した。冷却後、沈澱した臭化ナトリウムを濾去し、濾液を真空中で蒸発し、残留物を水と塩化メチレンとの間に分配した。有機相を分離し、乾燥（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）させ、濾過し、蒸発して粗製生成物を得た。これを、溶離剤として塩化メチレンを使用してシリカゲルカラム上で精製した。収量：白色の結晶としての標記化合物9.6 g（76%）。融点125~126℃。 $[\alpha]_D^{21} + 98^\circ$ （ $c = 1.1$ 、クロロホルム）。EIMS（70eV） $m/z$ （相対強度）428（13,  $M^+$ ）。

#### 【0068】

##### 製造4

(R)-N-(7-N,N-ジベンジルアミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド

無水の1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミドン(10ml)および乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(100ml)中の(R)-2-(7-N,N-ジベンジルアミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ)-2-メチルプロパンアミド(9.1 g、21ミリモル)の溶液に、水素化ナトリウム（油中80%、1.4 g、47ミリモル）を加え、反応混合物を130℃で8時間加熱した。この溶液を氷および水の混合物に注加し、酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相を乾燥（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）させ、濾過し、真空中で蒸発した。シリカ（溶離剤： $\text{NH}_3$ で飽和したクロロホルム/エタノール；100:0.5）上でクロマトグラフィー処理して、白色の結晶として7.6 g（収率84%）を得た。融点134~135℃。 $[\alpha]_D^{21} + 130^\circ$ （ $c = 1.1$ 、クロロホルム）。EIMS（70eV） $m/z$ （相対強度）428（1,  $M^+$ ）。

#### 【0069】

##### 製造5

(R)-2-N,N-ジベンジルアミノ-8-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

(R)-N-(7-N,N-ジベンジルアミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)-2-ヒドロキシー-2-メチルプロピオンアミド(7.4 g、17ミリモル)を、エタノール(200ml)および20% HCl水溶液(300ml)の混合物に溶解し、8時間加熱還流した。エタノールを真空中で蒸発し、残った溶液をジエチルエーテルで2回洗浄し、氷浴上で冷却した。水酸化ナトリウムの45%水溶液でアルカリ性にした後に、混合物を塩化メチレンで抽出した。合した有機相を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )させ、濾過し、真空中で蒸発した。溶離剤としてクロロホルムを使用してシリカゲルカラム上で精製して、明るい褐色の油状物として標記化合物3.8 g (収率76%)を得た。 $[\alpha]_D^{25} + 12.4^\circ$  ( $c = 0.9$ 、クロロホルム)。EIMS (70 eV)  $m/z$  (相対強度) 342 (92,  $M^+$ ),

【0070】

#### 製造6

(R)-1-(7-N,N-ジベンジルアミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)-4-N-メチルピペラジン-2,6-ジオン

1,1'-カルボニルジイミダゾール(6.0 g、37ミリモル)を、無水のテトラヒドロフラン(250ml)中のメチルイミノジ酢酸(2.7 g、18ミリモル)の攪拌懸濁液に加えた。反応混合物を1.5時間加熱還流した。それから、

(R)-2-N,N-ジベンジルアミノ-8-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(5.7 g、17ミリモル)を加え、還流下における攪拌を17時間続けた。さらに1,1'-カルボニルジイミダゾール(2.9 g、18ミリモル)の追加量を加え、加熱還流をさらに17時間続けた。溶剤を真空中で蒸発し、粗製生成物を溶離剤として $\text{NH}_3$ で飽和したクロロホルム/エタノール(100:0.5)を使用してシリカゲルカラム上で精製した。収量: 油状物としての標記化合物6.6 g (87%)。 $[\alpha]_D^{25} + 9.0^\circ$  ( $c = 0.52$ 、クロロホルム)。EIMS (70 eV)  $m/z$  (相対強度) 453 (8,  $M^+$ )。

【0071】

#### 製造7

(R)-2-N,N-ジベンジルアミノ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

(R)-1-(7-N,N-ジベンジルアミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)-4-メチルピペラジン-2,6-ジオン(1.4 g、3.1ミリモル)を、無水のジエチルエーテル(70 ml)中の水素化アルミニウムリチウム(0.57 g、15ミリモル)の懸濁液に加えた。反応混合物を7時間加熱還流した。反応を水(0.60 ml)、15%水性水酸化ナトリウム(0.60 ml)および再び水(1.8 ml)の添加によってクエンチした。混合物を濾過し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )させ、真空中で蒸発した。溶離剤として $\text{NH}_3$ で飽和したクロロホルム/エタノール(100:2)を使用してシリカゲルカラム上で精製して、粘稠な油状物として標記化合物1.0 g(収率79%)を得た。 $[\alpha]_D^{25} + 5.3^\circ$  ( $c = 0.5$ 、クロロホルム)。EIMS(70 eV)  $m/z$ (相対強度) 425(2,  $M^+$ )。

## 【0072】

## 製造8

(R)-5-ブromo-2-N,N-ジベンジルアミノ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

酢酸(100 ml)中の(R)-2-N,N-ジベンジルアミノ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(2.8 g、6.5ミリモル)および酢酸ナトリウム(6.8 g、83ミリモル)の溶液に、臭素(370  $\mu\text{l}$ 、7.2ミリモル)を一度に加え、反応混合物を5分攪拌した。溶剤を真空中で除去し、残った固体を水と塩化メチレンとの間に分配し、氷浴上で冷却した。水相を水酸化ナトリウムの2 M水溶液でアルカリ性にし、相を分離した。有機相を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )させ、濾過し、真空中で蒸発して粗製生成物を得た。これを、溶離剤として $\text{NH}_3$ で飽和したクロロホルム/エタノール(100:2)を使用してシリカゲルカラム上で精製した。収量: 粘稠な褐色の油状物2 g(61%)。EIMS(70 eV)  $m/z$ (相対強度) 503および505(0.6,  $M^+$ )。

## 【0073】

## 製造9

(R)-2-N,N-ジベンジルアミノ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2



## , 3, 4-テトラヒドロナフタレン

(R)-2-N,N-ジベンジルアミノ-8-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (9.8 g、39ミリモル) およびビス-(2-クロロエチル)アミン塩酸塩 (5.5 g、32ミリモル) を、n-ブタノール (80 ml) に溶解した。反応混合物を100℃で攪拌し、65時間後に混合物を濾過し、溶剤を真空中で蒸発した。溶離剤としてクロロホルム/メタノール/濃水酸化アンモニウム (95:5:0.5) を使用してシリカゲルカラム上で精製して、粘稠な油状物として標記化合物6.0 g (収率51%) を得た。 $[\alpha]_D^{25} + 72^\circ$  ( $c = 1.0$ 、クロロホルム)。EIMS (70 eV)  $m/z$  (相対強度) 411 (2,  $M^+$ )。

## 【0074】

## 製造10

(R)-2-アミノ-8-(ピペラジーン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

メタノール (400 ml) 中の (R)-2-N,N-ジベンジルアミノ-8-(ピペラジーン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (5.5 g、13ミリモル) の溶液に、ギ酸アンモニウム (20 g、0.32モル) およびパラジウム (10%) 付活性炭 (1.9 g) を加えた。混合物を1時間還流し、次いでパラジウムを濾去する。溶剤を真空中で蒸発し、残留物を塩化メチレンと2 M 水酸化アンモニウム溶液との間に分配した。有機相を分離し、乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) させ、濾過し、真空中で蒸発して粗製の生成物を得た。これを、溶離剤としてクロロホルム/エタノール/濃水酸化アンモニウム (80:20:2.5) を使用してシリカゲルカラム上で精製した。収量: 油状物としての標記化合物2.4 g (76%)。 $[\alpha]_D^{25} + 9.9^\circ$  ( $c = 1.0$ 、クロロホルム)。EIMS (70 eV)  $m/z$  (相対強度) 231 (24,  $M^+$ )。

## 【0075】

## 製造11

(R)-2-アミノ-5-プロモ-8-(ピペラジーン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

標記化合物は、製造8の一般的方法によって(R)-2-アミノ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロフランから製造した。溶離剤として塩化メチレン/エタノール/濃水酸化アンモニウム(80:20:2)を使用してシリカゲルカラムで精製して、粘稠な明るい褐色の油状物0.8 g (収率67%)を得た。 $[\alpha]_D^{25} -6.2^\circ$  ( $c=1$ 、クロロホルム)。EIMS (70 eV)  $m/z$  (相対強度) 309および311 (3.5,  $M^+$ )。

### 【0076】

#### 製造12

(R)-4-(7-アミノ-4-ブromo-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジン-1-カルボン酸第3ブチル

塩化メチレン(50 ml)中の(R)-2-アミノ-5-ブromo-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(0.8 g、2.6ミリモル)およびトリエチルアミン(0.53 ml、3.9ミリモル)の氷冷溶液に、塩化メチレン(10 ml)に溶解したジ-第3ブチルジカーボネート(0.56 g、2.6ミリモル)を加えた。添加後、反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。水(10 ml)を加え、混合物を氷浴上で冷却した。水相を水酸化ナトリウムの2 M水溶液でアルカリ性にし、相を分離した。有機相を乾燥( $Na_2SO_4$ )させ、濾過し、真空中で蒸発して粗製生成物を得た。これを、溶離剤としてクロロホルム/メタノール/濃水酸化アンモニウム(95:5:0.5)を使用してシリカゲルカラム上で精製した。収量: 粘稠な無色の油状物0.41 g (38%)。  $[\alpha]_D^{25} +13^\circ$  ( $c=1$ 、クロロホルム)。EIMS (70 eV)  $m/z$  (相対強度) 409および411 (75,  $M^+$ )。

### 【0077】

#### 製造13

(R)-N-[5-ブromo-8-(4-第3ブチルオキシカルボニルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノペンズアミド

4-モルホリノ安息香酸(0.50 g、2.4ミリモル; Degutis J, Rasteikienė L, Degutienė A. Zh. Org. Khim. 1978, 14 (10), 2060-2064に記載されてい

る)を、塩化チオニル(10ml)に溶解した。2分後に、塩化チオニルを真空中で蒸発し、残留物をトルエンで処理し、再び溶剤を真空中で蒸発した。粗製の酸クロリド(81mg、0.36ミリモル)を、塩化メチレン(10ml)に溶解し、塩化メチレン10ml中の(R)-4-(7-アミノ-4-ブromo-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ピペラジーン-1-カルボン酸第3ブチル(140mg、0.34ミリモル)およびトリエチルアミン(71 $\mu$ l、0.51ミリモル)の溶液に滴加した。添加後、反応混合物を周囲温度で15分攪拌し、次いで、炭酸水素ナトリウムの稀水溶液で洗浄し、相を分離した。有機相を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )させ、濾過し、真空中で蒸発し、残留物を溶離剤として $\text{NH}_3$ で飽和したクロロホルム/エタノール(100:2)を使用してシリカゲルカラム上で精製した。収量:粘稠な無色の油状物160mg(79%)。 $[\alpha]_D^{21} -11^\circ$  ( $c=1$ 、クロロホルム)。TSPMS  $m/z$  (相対強度) 599および601 (35、 $M^+$ +1)。

#### 【0078】

##### 製造14

(R)-2-アミノ-8-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

メタノール(250ml)中の(R)-2-N,N-ジベンジルアミノ-8-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(4.0g、9.4ミリモル)の溶液に、ギ酸アンモニウム(14g、56ミリモル)およびパラジウム(10%)付活性炭(1.4g)を加えた。混合物を3時間還流し、次いで、パラジウムを濾去した。溶剤を真空中で蒸発し、残留物を塩化メチレンと2M水酸化アンモニウム溶液との間に分配した。有機相を分離し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )させ、濾過し、真空中で蒸発して粗製生成物を得た。これを、溶離剤としてクロロホルム/メタノール/濃水酸化アンモニウム(90:9:0.5)を使用してシリカゲルカラム上で精製した。収量:油状物として1.9g(83%)。 $[\alpha]_D^{21} -2.7^\circ$  ( $c=1.0$ 、クロロホルム)。EIMS(70eV)  $m/z$  (相対強度) 245 (5、 $M^+$ )。

#### 【0079】

## 製造15

(R)-2-アミノ-5-ブロモ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

標記化合物は、製造8の一般的方法によって(R)-2-アミノ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンから製造した。溶離剤としてクロロホルム/エタノール/濃水酸化アンモニウム(80:20:2)を使用してシリカゲルカラム上で精製して粘稠な無色の油状物630mg(収率89%)を得た。EIMS(70eV) m/z(相対強度) 323および325(20, M<sup>+</sup>)。

【0080】

## 製造16

(R)-2-アミノ-8-ブロモ-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン塩酸塩

(R)-2-アミノ-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン塩酸塩(5.0g、23ミリモル)を、窒素雰囲気下において酢酸(300ml)に溶解した。酢酸ナトリウム(5.5g、70ミリモル)を加え、次いで、臭素(3.5g、23ミリモル)を一度に加えた。混合物を室温で5分攪拌した。溶剤を真空中で除去して固体の残留物を得た。これを、酢酸エチルとNaOH(2M)との間に分配した。層を分離し、水性相を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた。溶剤を真空中で除去して褐色の油状残留物を得た。ジエチルエーテル中のHCl(3M)の添加によって、ジエチルエーテル/塩化メチレンからHCl塩を沈澱させた。収量: 7.7g(94%)。メタノールから再結晶して針状結晶として標記化合物を得た。融点264~265℃。[α]<sub>D</sub><sup>21</sup>+5.4°(c=1、MeOH)。EIMS(70eV) m/z(相対強度) 257(30, M<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br)、255(31, M<sup>+</sup>, <sup>79</sup>Br)。

【0081】

## 製造17

(R)-8-ブロモ-2-N,N-ジベンジルアミノ-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

(R)-2-アミノ-8-ブロモ-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン塩酸塩(4.5 g、17.5ミリモル)、臭化ベンジル(6.6 g、38ミリモル)、炭酸カリウム(9.7 g、70ミリモル)および沃化カリウム(100mg、触媒量)を、窒素雰囲気下でアセトニトリル(250ml)と混合し18時間還流した。溶剤を真空中で除去し、残留物を酢酸エチルとアンモニア(2M)との間に分配した。層を分離し、有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた。溶剤を真空中で除去して残留物を得た。これを、溶離剤としてヘキサン/塩化メチレン(8:2)を使用してシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー処理することによって精製した。標記化合物が油状物として得られた。収量: 7.5 g (98%)。[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> +87° (c=1、MeOH)。EIMS (70eV) m/z (相対強度) 437 (12、M<sup>+</sup><sub>21</sub> Br)、435 (13、M<sup>+</sup><sub>79</sub> Br)。

【0082】

製造18

(R)-2-N,N-ジベンジルアミノ-5-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

アルゴン雰囲気下で乾燥トルエン(500ml)中の(R)-8-ブロモ-2-N,N-ジベンジルアミノ-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(19 g、44ミリモル)の溶液に、N-メチルピペラジン(5.9ml、53ミリモル)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.41 g、0.44ミリモル)、(R)-BINAP(0.82 g、1.3ミリモル)およびナトリウム第3ブトキシド(0.40mg、4.2ミリモル)を加えた。この暗色の溶液を、85℃で23時間攪拌し、次いで冷却し、濾過し、真空中で蒸発した。溶離剤としてNH<sub>3</sub>で飽和したクロロホルム/エタノール(100:2)を使用してシリカゲルカラム上で精製して、粘稠な無色の油状物19 g (収率97%)を得た。[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> +72° (c=1、クロロホルム)。EIMS (70eV) m/z (相対強度) 455 (15、M<sup>+</sup>)。

【0083】

製造19

(R)-2-アミノ-5-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)

# ー1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

標記化合物は、製造10の一般的方法によって(R)-2-N,N-ジベンジルアミノ-5-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンから製造した。収量：粘稠な無色の油状物5.3 g (82%)。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> +2.0° (c=1.1、クロロホルム)。EIMS (70 eV) m/z (相対強度) 275 (53, M<sup>+</sup>)。

## 【0084】

### 製造20

5-メトキシ-8-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル

無水酢酸(20ml)に溶解した5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル(1.1 g、5ミリモル、Johnson D.W., Mander L.N., Aust. J. Chem. 1974, 8, 1277-1286に記載されている)を、0℃で1時間70%硝酸(0.4ml)で処理し、混合物を氷水およびジエチルエーテルに注加した。有機相を分離し、真空中で蒸発し、残留物をジイソプロピルエーテルと一緒にすりつぶして結晶として標記化合物0.27 g (20%)を得た。融点100~104℃。EIMS (70 eV) m/z (相対強度) 265 (35, M<sup>+</sup>)。

## 【0085】

### 製造21

5-メトキシ-8-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸

メタノール(20ml)および2M NaOH(10ml)中の5-メトキシ-8-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル(1.9 g、7.1ミリモル)の混合物を、1.5時間還流し、溶剤を真空中で蒸発した。残留物を酢酸エチルにとり酸性にした。有機相を分離し、乾燥させ、真空中で蒸発して結晶1.7 g (収率95%)を得た。融点(ジイソプロピルエーテル/エタノール中で再結晶した後)189~190℃。EIMS (70 eV) m/z (相対強度) 251 (30, M<sup>+</sup>)。

## 【0086】

## 製造22

N-(4-モルホリノフェニル)-5-メトキシ-8-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド

5-メトキシ-8-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸(1.3 g、5ミリモル)、トルエン(20 ml)および塩化チオニル(1.8 ml、25ミリモル)の混合物を、80℃で1時間加熱した。溶剤を真空中で除去し、塩化メチレン(10 ml)に溶解した残留物を、0℃の塩化メチレン(20 ml)中の4-モルホリノアニリン(890 mg、5ミリモル)およびトリエチルアミン(1.0 g、10ミリモル)の溶液に加えた。混合物を20℃で2時間攪拌し、水を加え、沈澱を濾過して結晶として標記生成物1.9 g(90%)を得た。融点251~253℃。EIMS(70 eV) m/z(相対強度) 411(100, M<sup>+</sup>)。

【0087】

## 製造23

N-(4-モルホリノフェニル)-8-アミノ-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド

N,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)および水(2 ml)中のN-(4-モルホリノフェニル)-5-メトキシ-8-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド(2.05 g、5ミリモル)および二チオン酸ナトリウム(3.5 g、20ミリモル)の溶液を、90℃で7時間加熱した。冷却後、反応混合物を水と酢酸エチルとの間に分配し、相を分離し、有機相を水で2回洗浄し、真空中で蒸発した。残留物をジイソプロピルエーテル/酢酸エチルと一緒にすりつぶして、結晶として標記生成物1.4 g(収率72%)を得た。融点219~222℃。EIMS(70 eV) m/z(相対強度) 381(70, M<sup>+</sup>)。

【0088】

## 製造24

N-(4-モルホリノカルボニルフェニル)-5-メトキシ-8-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド

5-メトキシ-8-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カ

ルボン酸 (1.0 g、4 ミリモル)、トルエン (20 ml)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 滴) および塩化チオニル (1.5 ml、20 ミリモル) の混合物を 80℃で1時間加熱した。溶剤を真空中で除去し、塩化メチレン (20 ml) に溶解した残留物を、5℃の塩化メチレン (30 ml) 中の4-アミノベンゾイルモルホリン (820 mg、4 ミリモル、Devlin J.P., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1975, 830-841に記載されている) およびトリエチルアミン (800 mg、8 ミリモル) の溶液に加えた。20℃で2時間攪拌した後に、水を加え、有機相を分離し、乾燥させ、溶剤を真空中で除去した。油状残留物を、ジイソプロピルエーテル/酢酸エチルから結晶化して、結晶として標記化合物 1.2 g (収率73%) を得た。融点 186~189℃。EIMS (70 eV) m/z (相対強度) 439 (20, M<sup>+</sup>)。

#### 【0089】

##### 製造25

N- (モルホリノカルボニルフェニル) -8-アミノ-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド

N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) および水 (2.5 ml) 中のN- (4-モルホリノカルボニルフェニル) -5-メトキシ-8-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (1.3 g、2.8 ミリモル) および二チオン酸ナトリウム (2.0 g、11 ミリモル) の溶液を、85℃で3時間加熱した。冷却後、反応混合物を水と酢酸エチルとの間に分配し、相を分離し、有機相を水で2回洗浄し、真空中で蒸発した。有機相を乾燥させ、蒸発した。残留物をジイソプロピルエーテルで処理して、結晶として標記化合物 310 mg (収率30%) を得た。EIMS (70 eV) m/z (相対強度) 409 (100, M<sup>+</sup>)。

#### 【0090】

##### 製造26

(R) -2-N,N-ジベンジルアミノ-5- (1-ヒドロキシエチル) -8- (4-メチルピペラジン-1-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

(R) -5-ブロモ-2-N,N-ジベンジルアミノ-8- (4-メチルピペラジン-1-イル) -1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (1.4 g、2.8 ミ



リモル)を、新しく蒸溜したテトラヒドロフラン(100ml)に溶解し、アルゴンでフラッシュし、 $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却した。この溶液に第3ブチルリチウム(2.6ml、ペンタン中1.4M、3.7ミリモル)を加え、帯赤色溶液を周囲温度で10分攪拌した。アセトアルデヒド(320 $\mu\text{l}$ 、5.7ミリモル)を加え、反応混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で10分、 $0^{\circ}\text{C}$ で2時間、室温で10分攪拌した。反応を水でクエンチし、溶剤を真空中で蒸発した。残留物をジエチルエーテル(100ml)と2M  $\text{NH}_3$ (20ml)との間に分配し、水性相をジエチルエーテル(20ml)で抽出した。合した有機層をブライン(20ml)で洗浄し、乾燥( $\text{MgSO}_4$ )させた。溶剤を蒸発して粗製生成物2.0gを得た。溶離剤としてクロロホルム/メタノール/濃 $\text{NH}_3$ (95:5:0.5)を使用してシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー処理することによって精製して、帯黄色のフォーム状物質として標記化合物910mg(収率68%)を得た。ESI  $m/z$ (相対強度)470(100,  $M+1$ )。

# 【0091】

## 製造27

(R)-2-アミノ-5-エチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

(R)-2-N,N-ジベンジルアミノ-5-(1-ヒドロキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(1.6g、3.4ミリモル)を、酢酸(80ml)に溶解し、 $100^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。溶剤を真空中で蒸発し、残留物をメタノール(150ml)に溶解した。パラジウム(10%)付炭素(600mg)を加え、溶液を窒素でフラッシュした。溶液に、ギ酸アンモニウム(1.7g、28ミリモル)を加え、反応混合物を $65^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。触媒を濾去し、溶剤を真空中で蒸発して粗製生成物を得た。残留物を塩化メチレン(120ml)と2M  $\text{NH}_3$ (30ml)との間に分配した。有機相をブライン(20ml)で洗浄し、乾燥( $\text{MgSO}_4$ )させた。溶剤を真空中で蒸発して、白色の半結晶性の固体として標記化合物740mg(収率79%)を得た。EIMS(70eV)  $m/z$ (相対強度)273(24,  $M$ )。

# 【0092】

## 製造28

(R)-N-[8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-トリフルオロメチルベンズアミド

塩化メチレン(20ml)中の(R)-2-アミノ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(110mg、0.44ミリモル)およびトリエチルアミン(91 $\mu$ l、0.66ミリモル)の氷冷溶液に、塩化メチレン(5ml)中の4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(96mg、0.46ミリモル)を滴加した。添加後、反応混合物を周囲温度で15分攪拌し、次いで、稀水性炭酸水素ナトリウムで洗浄した。相を分離し、有機相を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )させ、濾過し、真空中で蒸発して粗製生成物を得た。これを、溶離剤として $\text{NH}_3$ で飽和したクロロホルム/エタノール(100:2)を使用してシリカゲルカラム上で精製した。収量:白色結晶としての標記化合物(150mg(81%))。融点203~204 $^{\circ}\text{C}$ 。 $[\alpha]_D^{25} -2.0^{\circ}$  ( $c=1.0$ 、クロロホルム)。EIMS(70eV) m/z (相対強度) 417 (10, M<sup>+</sup>)。

【0093】

## 製造29

(R)-2-N,N-ジベンジルアミノ-5-ヒドロキシメチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

(R)-5-ブロモ-2-N,N-ジベンジルアミノ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(800mg、1.6ミリモル)を、新しく蒸溜したテトラヒドロフラン(80ml)に溶解し、アルゴンでフラッシュし、-78 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した。この溶液に、第3ブチリチウム(1.5ml、ペンタン中1.4M、2.1ミリモル)を加え、反応混合物を周囲温度で10分攪拌した。クロロギ酸メチル(250 $\mu$ l、3.2ミリモル)を加え、反応混合物を-78 $^{\circ}\text{C}$ で50分、0 $^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。反応を水でクエンチし、溶剤を真空中で蒸発した。残留物をジエチルエーテル(90ml)と2M  $\text{NH}_3$ (15ml)との間に分配した。有機層をブライン(10ml)で洗浄し、乾燥( $\text{MgSO}_4$ )させた。溶剤を真空中で蒸発して粗製の生成物770mgを得た。溶離剤としてクロロホルム/メタノール/濃 $\text{NH}_3$ (250:5:0.5)を使用してシリ

カゲル上でカラムクロマトグラフィー処理することによって精製して、黄色の油状物として (R)-5-カルボキシメチル-2-N,N-ジベンジルアミノ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (相当する5-水素類似体の13%を含有する) 610mgを得た。EIMS (70eV)  $m/z$  (相対強度) 483 (1,  $M^+$ )。このメチルエステル (610mg、1.1ミリモル) を、新しく蒸溜したテトラヒドロフラン (35ml) に溶解し、水素化アルミニウムリチウム (120mg、3.1ミリモル) を加えた。反応混合物を45℃で2時間攪拌し次いで室温に冷却した。反応を水 (120 $\mu$ l)、15% NaOH (120 $\mu$ l) および水 (240 $\mu$ l) でクエンチし、次いでスラリーを室温で2.5時間攪拌した。沈澱を濾去し、溶剤を真空中で蒸発して粗製生成物730mgを得た。溶離剤としてクロロホルム/メタノール/濃NH<sub>3</sub> (9:5:0.5) を使用してシリカゲルカラム上でカラムクロマトグラフィー処理することによって精製して、白色のフォーム状物質として標記化合物360mg (収率50%) を得た。EIMS (70eV)  $m/z$  (相対強度) 455 (1,  $M^+$ )。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> +4.4° (c=0.12、クロロホルム)。

#### 【0094】

#### 製造30

(R)-2-アミノ-5-メチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン

(R)-2-N,N-ジベンジルアミノ-5-ヒドロキシメチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (360mg、0.78ミリモル) を、メタノール (35ml) に溶解し、パラジウム (10%) 付炭素 (170mg) を加え、溶液を窒素でフラッシュした。この溶液に、ギ酸アンモニウム (390mg、6.2ミリモル) を加え、反応混合物を65℃で13時間攪拌した。触媒を濾去し、溶剤を真空中で蒸発して残留物220mgを得た。粗製のヒドロキシメチル化合物を酢酸 (25ml) に溶解し、パラジウム (10%) 付炭素60mgを加え、溶液を水素でフラッシュした。反応混合物を室温および大気圧で4時間水素添加した。触媒を濾去し、さらにパラジウム (10%) 付炭素 (160mg) を加え次いで室温および大気圧で24時間水素添加した。触媒を濾

去し、溶剤を真空中で蒸発した。残留物をジエチルエーテル(70ml)と濃NH<sub>3</sub>との間に分配し、有機相をブライン(5ml)で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させ、溶剤を真空中で蒸発して、半-結晶性の固体として標記化合物120mg(収率61%)を得た。EIMS m/z(相対強度)259(20, M<sup>+</sup>)。[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> -1°(c=0.09、クロロホルム)。

## 【0095】

## 製造31

(S)-3-N,N-ジベンジルアミノ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン塩酸塩

(S)-3-アミノ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン(45g、0.25モル、WO 93/07135に記載されている)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(120g、0.87モル)および臭化ベンジル(65ml、0.55モル)を、窒素下でアセトニトリル(1000ml)中で混合した。反応混合物を45時間還流した。混合物を濾過し、溶剤を真空中で除去し、残留物をジエチルエーテルと飽和NaCl(水性)との間に分配した。層を分離し、有機相を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させ、濾過し次いで室温で塩酸塩を沈澱させた。収量:99g(99%)。分析用試料は、塩基に変換した。[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> +116°(c=1.0、クロロホルム)。EIMS(70eV) m/z(相対強度)359(28, M<sup>+</sup>)。

## 【0096】

## 製造32

(S)-3-N,N-ジベンジルアミノ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン

(S)-3-N,N-ジベンジルアミノ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン塩酸塩(67g、0.17モル)を、窒素下で塩化メチレン(500ml)に溶解し、溶液を-75℃に冷却した。三臭化硼素(32ml、0.34モル)を5分にわたって滴加した。それから、温度を徐々に+5℃に到達させ、反応混合物を一夜攪拌した。反応混合物を注意深く攪拌下でNH<sub>3</sub>の2M水溶液でクエンチした。層を分離し、水性相を塩化メチレンで2回抽出した。有機層を合し、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させ、濾過し、溶剤を真空

中で除去して、帯褐色の油状残留物を得た。これを溶離剤として塩化メチレンを使用してシリカゲルカラム上でフラッシュクロマトグラフィー処理することによって精製した。収量：標記化合物 50 g (86%)。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> +109° (c = 1.0、クロロホルム)。EIMS (70eV) m/z (相対強度) 345 (5、M<sup>+</sup>)。

# 【0097】

## 製造33

(S)-2-(3-N,N-ジベンジルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-5-イルオキシ)-2-メチルプロパンアミド

(S)-3-N,N-ジベンジルアミノ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン (50 g、0.14 mol) を、窒素下で無水の1,4-ジオキサン (450 ml) に溶解した。水素化ナトリウムの分散液 (油中60~65%、6.1 g、0.15 mol) を一度に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。2-ブロモ-2-メチルプロパンアミド (24 g、0.14 mol、Cutts I.G.C., Southcott M.R., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1990, 767-771) を、暗帯緑色の溶液に加え、攪拌しながら3時間加熱還流した。追加量の水素化ナトリウム (油中60~65%、2.8 g、70ミリモル) および2-ブロモ-2-メチルプロパンアミド (4.6 g、28ミリモル) を一度に加え、60℃における加熱を17時間続けた。冷却後、少量のメタノール (10 ml) を加え、溶液を濾過し、溶剤を真空中で除去した。残留物を酢酸エチル (500 ml) と飽和NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (50 ml) との間に分配した。有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させ、溶剤を真空中で除去して帯褐色の残留物を得、これを酢酸エチル/ヘキサンから結晶化した。収量：白色の固体としての標記化合物 45 g (71%)。融点 133~134℃。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> +99° (c = 1.0、クロロホルム)。EIMS (70eV) m/z (相対強度) 430 (9、M<sup>+</sup>)。

# 【0098】

## 製造34

(S)-5-アミノ-3-N,N-ジベンジルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン

無水のN,N-ジメチルホルムアミド(450ml)および1,3-ジメチルー3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(45ml)中の(S)-2-(3-N,N-ジベンジルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-5-イルオキシ)-2-メチルプロパンアミド(46g、0.11mol)の溶液に、窒素下で、水素化ナトリウム(油中60~65%、8.5g、0.21mol)を一度に加えた。反応混合物を攪拌しながら、110℃で13時間加熱した。それから、混合物を冷却し、溶液を酢酸エチル(400ml)と2M NH<sub>3</sub>溶液(200ml)との間に分配した。層を分離し、水性層を酢酸エチル(150ml)で抽出した。合した有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させ、真空中で濃縮して帯褐色の油状物を得た。EIMS(70eV) m/z (相対強度) 430 (3, M<sup>+</sup>)。得られた物質(0.11mol)を、エタノール(350ml)に溶解した。6M HCl溶液(250ml)を加え、反応混合物を16時間加熱還流した。攪拌後に、混合物を35℃に冷却し、エタノール溶剤を真空中で除去し、酢酸エチルを水性の残留物に加えた。混合物を氷上で冷却し、濃NH<sub>3</sub>の溶液を攪拌しながら徐々に加えた。層を分離し、水性層を他の酢酸エチルで抽出した。合した有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させ、溶剤を真空中で除去して帯褐色の油状物を得た。これを、シリカ(溶離剤: 8:2のヘキサン/酢酸エチル)の短カラム上で精製して、明るい黄色の油状物として所望の化合物25g(収率68%)を得た。生成物は、冷却器中で放置することによって徐々に結晶化した。分析用の試料は、ジエチルエーテル/石油エーテルから再結晶した。融点101~103℃。[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> +12.3° (c=1.0、クロロホルム)。EIMS(70eV) m/z (相対強度) 344 (17, M<sup>+</sup>)。

#### 【0099】

##### 製造35

(S)-1-(3-N,N-ジベンジルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-5-イル)-4-メチルピペラジン-2,6-ジオン

無水のテトラヒドロフラン(575ml)中のN-メチルイミノジ酢酸(6.90g、46.9ミリモル)の分散液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(15.2g、93.9ミリモル)を加え、混合物を窒素下で2時間加熱還流した。テ

トラヒドロフラン（120ml）中の（S）-5-アミノ-3-N,N-ジベンジルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン（15.0g、42.7ミリモル）の溶液を攪拌下で0.5時間にわたって加えた。反応混合物を28時間加熱還流し、冷却し、溶剤を真空中で除去した。残留物をシリカゲル（溶離剤：塩化メチレンおよび酢酸エチル）の短カラム上で精製して、明るい黄色の固体として標記化合物14.1g（収率71%）を得た。融点焼結>60℃。[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> +8.9°（c=1.0、クロロホルム）。EIMS（70eV）m/z（相対強度）455（8、M<sup>+</sup>）。

#### 【0100】

##### 製造36

（S）-3-N,N-ジベンジルアミノ-5-（4-メチルピペラジン-1-イル）-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン

無水のジエチルエーテル（800ml）中の（S）-1-（3-N,N-ジベンジルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-5-イル）-4-メチルピペラジン-2,6-ジオン（25.4g、55.8ミリモル）の攪拌溶液に、水素化アルミニウムリチウム（9.30g、246ミリモル）を一度に加えた。反応混合物を窒素下で6.5時間加熱還流し、室温で一夜攪拌した。混合物を冷却（氷浴）し、水（10ml）次いでNaOHの15%水溶液（10ml）および水（30ml）を加えた。沈澱を濾去し、温テトラヒドロフランで数回洗浄した。有機層を合し、溶剤を真空中で除去した。残留物をシリカ（溶離剤：クロロホルム／エタノール（95：5）+0.5%濃NH<sub>3</sub>）上でカラムクロマトグラフィー処理することによって精製して、明るい黄色の油状物として標記化合物13.6g（収率57%）を得た。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +6.3°（c=1.0、メタノール）。EIMS（70eV）m/z（相対強度）427（5、M<sup>+</sup>）。

#### 【0101】

##### 製造37

（S）-3-アミノ-5-（4-メチルピペラジン-1-イル）-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン

無水のメタノール（100ml）中の（S）-3-N,N-ジベンジルアミノ-

5-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン(2.6 g、6.2ミリモル)の溶液に、窒素下において、パラジウム(10%)付活性炭(0.97 g)および硝酸アンモニウム(3.1 g、49ミリモル)を加えた。反応混合物を攪拌しながら50℃で一夜加熱した。溶液をセライト<sup>(9)</sup>を通して濾過し、溶剤を真空中で除去した。残留物を2M NH<sub>3</sub>溶液(20 ml)と酢酸エチル(100 ml)との間に分配した。層を分離し、水性層を酢酸エチル(3×50 ml)で抽出した。合した有機相を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、溶剤を真空中で蒸発して、淡黄色の油状物として標記化合物1.4 g(収率89%)を得た。 $[\alpha]_D^{25} - 15^\circ$  (c=1.0、クロロホルム)。EIMS(70 eV) m/z(相対強度) 247(74, M<sup>+</sup>)。

#### 【0102】

##### 製造38

##### 4-(4-ピペリドン-1-イル)安息香酸

2M NaOH(10 ml)、4-(8-アザ-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカ-8-イル)ベンゾニトリル(820 mg、3.36ミリモル、Taylor E.C., Skotnicki J.S., Synthesis 1981, 8, 606-608に記載されている)およびエタノール(7.5 ml)の溶液を3時間加熱した。外部加熱を中断し、反応混合物を周囲温度で一夜攪拌した。エタノール溶剤を真空中で除去し、残留物を2M HCl溶液でpH4に酸性化し、酢酸エチル(50 ml)で抽出した。層を分離し、pHを2M NaOH溶液でpH6に調節し、さらに酢酸エチル(50 ml)で抽出した。合した有機層を真空中で濃縮し、固体の残留物を6M HCl溶液(100 ml)に溶解した。反応混合物を75℃で2.5時間、次いで、55℃で一夜加熱した。温度を2時間75℃に上昇させ、次いで、反応混合物を冷却した。pHをpH4に調節し、溶液を酢酸エチル(50 ml)で抽出した。層を分離し、他の抽出をpH5において行った。合した有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させ、溶剤を真空中で除去した。粗製生成物を酢酸エチルから再結晶して、帯黄色の結晶として標記化合物300 mg(収率41%)を得た。融点焼結>215℃。EIMS(70 eV) m/z(相対強度) 219(100, M<sup>+</sup>)。

#### 【0103】



## 製造39

(S)-3-N,N-ジベンジルアミノ-8-ヨード-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン

(S)-3-N,N-ジベンジルアミノ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾ-1-ピラン (6.9 g、16ミリモル) および酢酸ナトリウム (1.5 g、18ミリモル) を、酢酸 (430ml) に溶解した。この溶液に、一塩化沃素 (18ml、1M、18ミリモル) を加え、反応混合物を光から保護して室温で24時間攪拌した。さらに一塩化沃素 (2.5ml、1M、2.5ミリモル) を加え、3時間攪拌した。溶剤を真空中で蒸発し、残留物を塩化メチレン (800ml) と2M NaOH (120ml) との間に分配した。水性相を塩化メチレン (100ml) で抽出し、合した有機層をブライン (2×100ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) をさせた。溶剤を蒸発して粗製生成物 8.6 g を得た。溶離剤として酢酸エチル/エタノール (アンモニアで飽和) (25:1) を使用してシリカ上でカラムクロマトグラフィー処理することによって精製して、黄色の固体として標記化合物 (出発物質約7%を含有) 4.1 g (収率43%) を得た。EIMS (70eV) m/z (相対強度) 553 (15, M<sup>+</sup>)。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【0104】

## 製造40

(S)-8-カルボキシメチル-3-N,N-ジベンジルアミノ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン

(S)-3-N,N-ジベンジルアミノ-8-ヨード-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン (2.6 g、4.8ミリモル) を、N,N-ジメチルホルムアミド (100ml) に溶解し、一酸化炭素でフラッシュした。この溶液に、酢酸パラジウム (110mg、0.48ミリモル)、1,3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (200mg、0.48ミリモル)、メタノール (25ml) およびトリエチルアミン (3.3ml、24ミリモル) を加えた。混合物を90℃および大気圧で、一酸化炭素と8時間反応させた。溶液を濾過し、溶剤を蒸発した。残留物をキシレン (2×50ml) と一緒に

蒸発し、塩化メチレン（300ml）と2M NH<sub>3</sub>（50ml）との間に分配した。水性相を塩化メチレン（50ml）で抽出し、合した有機層をブライン（2×50ml）で洗浄し、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）させた。溶剤を蒸発して粗製生成物4.0gを得た。溶離剤として塩化メチレン／エタノール（アンモニアで飽和）（50：1）を使用してシリカ上でカラムクロマトグラフィー処理することによって精製して、黄色の固体として標記化合物（相当する8-H類似体の約5%を含有）1.7g（収率6.8%）を得た。EIMS（70eV）m/z（相対強度）485（8、M<sup>+</sup>）。生成物はさらに精製することなく次の工程に使用した。

#### 【0105】

##### 製造41

(S)-3-N,N-ジベンジルアミノ-8-ヒドロキシメチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン

(S)-8-カルボキシメチル-3-N,N-ジベンジルアミノ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン（490mg、1.0ミリモル）を、乾燥テトラヒドロフラン（40ml）に溶解し、水素化アルミニウムリチウム（76mg、2.0ミリモル）を少量ずつ加えた。反応混合物を45℃で4時間攪拌し、そして室温に冷却した。残留物を水（76μl）、15%NaOH（76μl）および水（225μl）の添加によってクエンチし、18時間攪拌した。白色の沈澱を濾去し、溶液を乾燥（MgSO<sub>4</sub>）させた。溶剤を真空中で蒸発して粗製生成物520mgを得た。溶離剤としてクロロホルム／エタノール（アンモニアで飽和）（15：1）を使用してシリカ上でカラムクロマトグラフィー処理することによって精製して、帯黄色の油状物として標記化合物（相当する8-メチル類似体約8%を含有）390mg（収率8.5%）を得た。EIMS（70eV）m/z（相対強度）457（15、M<sup>+</sup>）。

#### 【0106】

##### 製造42

(S)-3-アミノ-8-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン

(S)-3-N,N-ジベンジルアミノ-8-ヒドロキシメチル-5-(4-

メチルピペラジーン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン (420mg、0.90ミリモル) を、メタノール (60ml) に溶解し、ギ酸アンモニウム (460mg、7.3ミリモル) を加えた。溶液を素素でフラッシュし、パラジウム付炭素 (120mg、10%) を加えた。反応混合物を50℃で16時間攪拌した。触媒を除去し、溶剤を真空中で蒸発して粗製生成物260mgを得た。この残留物を酢酸 (50ml) に溶解し、パラジウム付炭素 (120mg、10%) を加えた。反応混合物を室温および大気圧で46時間水素添加した。触媒を濾去し、溶剤を真空中で蒸発した。残留物を酢酸エチル (120ml) と2M NaOH (10ml) との間に分配し、水性相を酢酸エチル (10ml) で抽出した。合した有機層をブライン (5ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させ、溶剤を真空中で蒸発して粗製生成物200mgを得た。溶離剤としてクロロホルム/エタノール (アンモニアで飽和) (10:1) を使用してシリカ上で分取TLC処理することによって精製して、油状物として標記化合物150mg (収率64%) を得た。EIMS (70eV) m/z (相対強度) 261 (100, M<sup>+</sup>) 。

#### 【0107】

##### 製造43

8-メトキシ-5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸エチルエステル

0℃の塩化メチレン (50ml) 中の8-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸エチルエステル (5.5g、23ミリモル; Thorberg S-0等, Acta Pharm. Suec. 1987, 24, (4), 169-182に記載されている) の攪拌溶液に、65% HNO<sub>3</sub> (2.0ml) を滴加した。溶液を室温で2時間攪拌し、水で洗浄した。有機相を乾燥させ、溶剤を真空中で蒸発した。残留物をジイソプロピルエーテル (30ml) および酢酸エチル (5ml) で処理して6-ニトロ異性体の結晶1.5g (5.3ミリモル) を得た。母液を溶離剤としてジイソプロピルエーテルを使用してカラムクロマトグラフィー処理することによって精製して、標記化合物1.3g (収率20%) を得た。融点66~68℃。EIMS (70eV) m/z (相対強度) 281 (100, M<sup>+</sup>) 。

#### 【0108】

## 製造44

8-メトキシ-5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸

エタノール (150ml) および 2M NaOH (15ml) 中の 8-メトキシ-5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸エチルエステル (5.8 g, 21 ミリモル) の混合物を 30 分加熱還流した。溶剤を真空中で蒸発し、残留物を水に溶解した。pH2 に酸性化し、酢酸エチルで抽出次いで溶剤を真空中で蒸発して、標記化合物 4.9 g (収率 94%) を得た。融点 181~183℃。EIMS (70eV) m/z (相対強度) 253 (55, M<sup>+</sup>)。

【0109】

## 製造45

N-[4-(4-モルホリル)フェニル]-8-メトキシ-5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド

トルエン (40ml) および N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) 中の 8-メトキシ-5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸 (2.5 g, 10 ミリモル) の溶液に、塩化チオニル (3.6ml, 50 ミリモル) を加えた。反応混合物を 2 時間還流し、溶剤を真空中で除去した。残留酸クロリドを、塩化メチレン (30ml) 中の 4-(1-モルホリノ) アニリン (1.78 g, 10 ミリモル; Devlin J.P. 等, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1975, 830-841 に記載されている) および トリエチルアミン (2.0 g, 20 ミリモル) の溶液に加え、0℃ で 10 分、室温で 1 時間攪拌した。溶剤を真空中で除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、2M NaOH で洗浄した。溶剤を真空中で蒸発して、白色の結晶として標記化合物 1.5 g (収率 36%) を得た。融点 238~240℃。EIMS (70eV) m/z (相対強度) 413 (5, M<sup>+</sup>)。

【0110】

## 製造46

N-[4-(4-モルホリル)フェニル]-5-アミノ-8-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド

N,N-ジメチルホルムアミド (10ml) 中の N-[4-(4-モルホリル)

フェニル] - 8-メトキシ-5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾ  
ピラン-3-カルボキサミド (1.2 g、2.9ミリモル) の溶液に、水 (5ml)  
中のニチオン酸ナトリウム (2.1 g、12ミリモル) の溶液を加えた。混合物  
を 5℃ で 3 時間攪拌し、溶剤を真空中で除去した。残留物を溶離剤として酢酸  
エチルを使用してシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー処理することによ  
って精製して、標記化合物 273 mg (収率 55%) を得た。EIMS (70 eV) m  
/ z (相対強度) 383 (100, M<sup>+</sup>)。

### 【0111】

#### 本明細書に記載した 5-HT<sub>1B</sub> アンタゴニスト化合物の製造

##### 実施例 1

(R)-N-[8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-  
2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミド

塩化メチレン (100 ml) 中の (R)-N-[8-(4-第3ブチルオキシカル  
ボニルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]  
-4-モルホリノフェニルカルボキサミド (1.0 g、2ミリモル) の氷冷溶液  
に、トリフルオロ酢酸 (3 ml) を加えた。反応混合物を周囲温度で 7 時間攪拌し  
た。溶剤を真空中で蒸発し、残留物を水 (20 ml) に溶解し、2 M 水酸化ナトリ  
ウム水溶液でアルカリ性にし、塩化メチレンで 2 回抽出した。相を分離し、含し  
た有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、濾過し、真空中で蒸発した。溶離剤として  
クロロホルム/メタノール/濃水酸化アンモニウム (95:5:0.5) を使用  
してシリカゲルカラム上で精製して、白色の結晶として標記化合物 580 mg (収  
率 70%) を得た。融点 202~203℃。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -5.6° (c=1.0、ク  
ロロホルム)。EIMS (70 eV) m/z (相対強度) 420 (5, M<sup>+</sup>)。

### 【0112】

##### 実施例 2

(R)-N-[8-(4-エチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テ  
トラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミド

アセトン (20 ml) 中の (R)-N-[8-(ピペラジン-1-イル)-1,  
2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミド (90

mg、0.21ミリモル)の溶液に、炭酸カリウム(44mg、0.32ミリモル)およびヨードエタン(26 $\mu$ l、0.32ミリモル)を加え、反応混合物を周囲温度で48時間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶剤を真空中で蒸発した。残留物を塩化メチレンと水との間に分配し、相を分離し、有機相を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )させ、濾過し、真空中で蒸発した。溶離剤として $\text{NH}_3$ で飽和したクロロホルム/エタノール(100:3)を使用してシリカゲルカラム上で精製して、白色の結晶として標記化合物63mg(収率66%)を得た。融点204~206 $^{\circ}\text{C}$ 。 $[\alpha]_D^{21} -6.7^{\circ}$  ( $c=1.0$ 、クロロホルム)。EIMS(70eV)  $m/z$  (相対強度) 448 (21,  $M^+$ )。

### 【0113】

#### 実施例3

(R)-N-[5-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミド

無水のN,N-ジメチルホルムアミド(75ml)中の4-モルホリノ安息香酸(0.92g、4.5ミリモル; Degutis J., Rasteikiene L., Degutiene A., Zh. Org. Khim., 1978, 14 (10), 2060-2064に記載されている)の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.76g、4.8ミリモル)を加え、反応混合物を75 $^{\circ}\text{C}$ で加熱した。二酸化炭素発生が止んだときに(45分後)、反応混合物を室温に冷却し、無水のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解した(R)-2-アミノ-5-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(1.2g、4.2ミリモル)の溶液を加えた。反応混合物を周囲温度で48時間攪拌し、溶剤を真空中で蒸発した。溶離剤としてクロロホルム/メタノール/濃水酸化アンモニウム(180:5:0.5)を使用してシリカゲルカラム上で精製し次いで酢酸エチルおよび数滴のメタノールから再結晶することによって、白色の結晶1.0g(収率53%)を得た。融点237~238 $^{\circ}\text{C}$ 。 $[\alpha]_D^{21} -4.0^{\circ}$  ( $c=1$ 、クロロホルム)。EIMS(70eV)  $m/z$  (相対強度) 464 (5,  $M^+$ )。

### 【0114】

#### 実施例4

(R) - N - [5-エチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル] - 4-モルホリノベンズアミド

4-モルホリノ安息香酸 (64 mg, 0.31ミリモル) を、乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (52 mg, 0.32ミリモル) を加えた。反応混合物を 75℃ で 1 時間攪拌し、室温に冷却した。乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の (R) - 2-アミノ-5-エチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (80 mg, 0.29ミリモル) の溶液を加え、反応混合物を室温で 14 時間攪拌した。溶剤を蒸発し、残留物を真空中で乾燥した。粗製生成物を溶離剤としてクロロホルム/メタノール/濃 NH<sub>3</sub> (95:5:0.5) を使用してシリカ上の分取 TLC 処理によって精製して、白色の固体として標記化合物 85 mg (収率 59%) を得た。融点 234℃ (分解)。EIMS (70 eV) m/z (相対強度) 462 (27, M<sup>+</sup>)。[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> -48° (c=0.09, クロロホルム)。

#### 【0115】

##### 実施例 5

(R) - N - [5-エチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル] - (4-モルホリノカルボニル) ベンズアミド

4-モルホリノカルボニル安息香酸 (180 mg, 0.77ミリモル; J. Med. Chem. 1994, 37 (26), 4538-4554 に記載されている) および 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (130 mg, 0.80ミリモル) を、乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、75℃ で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド中の (R) - 2-アミノ-5-エチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (200 mg, 0.73ミリモル) の溶液を加え、反応混合物を 60 時間攪拌した。溶剤を真空中で蒸発し、残留物を塩化メチレン (60 ml) と 2M NH<sub>3</sub> (5 ml) との間に分配した。有機相をブライン (10 ml) で洗浄しそして乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させた。溶剤を真空中で蒸発して粗製生成物 360 mg を得た。溶離剤とし

てクロロホルム／メタノール／濃 $\text{NH}_3$ （95：5：0.5）を使用してシリカ上でカラムクロマトグラフィー処理することによって精製して、白色の固体として標記化合物240mg（収率65%）を得た。融点 $213 \sim 214^\circ\text{C}$ 。EIMS（70eV） $m/z$ （相対強度）490（27、 $\text{M}^+$ ）。 $[\alpha]_D^{25} - 2.8^\circ$ （ $c = 0.15$ 、クロロホルム）。

#### 【0116】

##### 実施例6

(R)-N-[5-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノカルボニルベンズアミド

標記化合物は、製造16の一般的方法によって、(R)-2-アミノ-5-メトキシ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンから製造した。溶離剤としてクロロホルム／メタノール／濃水酸化アンモニウム（96：4：0.3）を使用してシリカゲルカラム上で精製することによって、酢酸エチル／ジエチルエーテルからの再結晶後、白色の結晶93mg（収率52%）を得た。融点 $209 \sim 210^\circ\text{C}$ 。 $[\alpha]_D^{25} - 1.8^\circ$ （ $c = 1$ 、クロロホルム）。EIMS（70eV） $m/z$ （相対強度）492（36、 $\text{M}^+$ ）。

#### 【0117】

##### 実施例7

(R)-N-[5-ブロモ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミド

塩化メチレン（20ml）中の(R)-N-[5-ブロモ-8-(第3ブチルオキシカルボニルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミド（150mg、0.26ミリモル）の氷冷溶液に、トリフルオロ酢酸（0.7ml）を加えた。反応混合物を周囲温度で20時間攪拌した。溶剤を真空中で蒸発し、残留物を水（20ml）に溶解し、水酸化ナトリウムの2M水溶液でアルカリ性にし、塩化メチレンで抽出した。相を分離し、有機相を乾燥（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）させ、濾過し、真空中で蒸発した。残留物を溶離剤としてクロロホルム／メタノール／濃水酸化アンモニウム（90：10：1）



を使用してシリカゲルカラム上で精製した。収量：白色の結晶94mg(72%)。融点228~229℃。 $[\alpha]_D^{21} -6^\circ$  (c=1、クロロホルム)。EIMS (70eV) m/z (相対強度) 498および500 (1.5, M<sup>+</sup>)。

# 【0118】

## 実施例8

R-N-[5-ブロモ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミド

標記化合物は、製造16の一般的方法によって、(R)-2-アミノ-5-ブロモ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンから製造した。溶離剤としてクロロホルム/メタノール/濃水酸化アンモニウム(95:5:1)を使用してシリカゲルカラム上で精製して、白色の結晶100mg(収率62%)を得た。融点245~246℃。 $[\alpha]_D^{21} -23^\circ$  (c=1、クロロホルム)。EIMS (70eV) m/z (相対強度) 512および514 (1, M<sup>+</sup>)。

# 【0119】

## 実施例9

(R)-N-[5-ブロモ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-トリフルオロメチルベンズアミド

(R)-N-[8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-トリフルオロメチルベンズアミド(80mg、0.19ミリモル)および酢酸ナトリウム(200mg)を、酢酸(3ml)に溶解し、混合物を室温で攪拌した。臭素(34mg、0.21ミリモル)を反応混合物に滴加し、混合物を周囲温度で2時間攪拌した。2M水酸化ナトリウム溶液(100ml)を加え、混合物をジエチルエーテル(2×50ml)で抽出した。合した有機相を、無水の硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。溶離剤としてNH<sub>3</sub>で飽和した塩化メチレン/エタノール(94:6)を使用してシリカゲルカラム上で精製して、白色の固体として標記化合物80mg(収率85%)を得た。融点229~230℃。 $[\alpha]_D^{21} -5.4^\circ$  (c=1、クロロホルム)。EIMS (70eV) m/z (相対強度) 495および497 (3, M<sup>+</sup>)。

## 【0120】

## 実施例10

(R)-N-[5-メチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミド

4-モルホリノ安息香酸(92mg、0.44ミリモル)を、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、窒素でフラッシュした。この溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(76mg、0.47ミリモル)を加え、反応混合物を75℃で1.5時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解した(R)-2-アミノ-5-メチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(110mg、0.42ミリモル)を加えた。溶液を室温で30時間攪拌した。溶剤を真空中で蒸発して粗製の生成物290mgを得た。溶離剤としてクロロホルム/メタノール/濃NH<sub>3</sub>(95:5:0.5)を使用してシリカゲル上で分取TLC処理することによって精製して、白色の固体として標記化合物145mg(収率73%)を得た。融点>231℃(分解)。EIMS(70eV)m/z(相対強度)448(3, M<sup>+</sup>)。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>-6.0°(c=0.15、クロロホルム)。

## 【0121】

## 実施例11

N-(4-モルホリノフェニル)-8-(4-メチルピペラジニル)-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド

n-ブタノール(30ml)中のN-(4-モルホリノフェニル)-8-アミノ-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド(1.4g、3.5ミリモル)、ビス(2-クロロエチル)-メチルアミン塩酸塩(960mg、5ミリモル)および炭酸水素ナトリウム(420mg、5ミリモル)の溶液を、90℃で5時間加熱した。冷却後、2M水酸化アンモニウム(30ml)を加え、混合物を50℃で1時間加熱した。相を分離し、真空中で蒸発し、溶離剤としてクロロホルム/エタノール/濃水酸化アンモニウム90/10/0.3を使用してシリカゲルカラム上でフラッシュクロマトグラフィー処理することによって精製した。収量：標記化合物320mg(20%)。融点230~232℃

。EIMS (70eV) m/z (相対強度) 464 (75, M<sup>+</sup>)。

### 【0122】

N-(4-モルホリノフェニル)-8-(4-メチルピペラジニル)-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミドのエナンチオマーのクロマトグラフィー製造

N-(4-モルホリノフェニル)-8-(4-メチルピペラジニル)-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (5mg) を、アセトニトリルおよびpH3.0のリン酸塩緩衝液、 $\mu = 0.1$  (62.5:37.5 v/v) からなる溶離剤4mlに溶解した。この溶液を、上記の移動相を使用して Nucleosil 7 C<sub>18</sub> カラム (25×250mm) 上で精製して最後に溶離する不純物を除去した。主成分の集めたフラクションを減圧下35～39℃で濃縮した。残留物を10mM酢酸アンモニウム、ジエチルアミンおよび酢酸 (4000+2+2 v/v/v, pH5.26) からなる溶離剤30mlに溶解し、同じ固定相のガードカラムを使用して Chiral AGP セミ一分取カラム (10×150mm) 上で N-(4-モルホリノフェニル)-8-(4-メチルピペラジニル)-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミドのエナンチオマーのキラル半一分離 (Chiral semi-preparation) を実施した。2.0ml/分の流速を使用し、検出を260nmで監視した。両方のエナンチオマーのフラクションを別個に集め、減圧下35～39℃で約5mlの容量に濃縮した。濃縮したフラクションを5M NaOHでpH10～11に調節し、クロロホルムで抽出した。2種の有機相を水で洗浄し、無水の硫酸マグネシウムで乾燥した。ガラス綿を通して濾過した後、有機濾液を真空中で蒸発して2種の僅かに黄色の固体として2種のエナンチオマーを得た。

### 【0123】

実施例12

N-(モルホリノカルボニルフェニル)-8-(4-メチルピペラジニル)-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド

n-ブタノール (20ml) 中の N-(モルホリノカルボニルフェニル)-8-

アミノ-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキ  
 サミド (280mg、0.69ミリモル)、ビス (2-クロロエチル) メチルアミン  
 塩酸塩 (190mg、1.0ミリモル) および炭酸水素ナトリウム (84mg、1.0  
 ミリモル) の溶液を90℃で5時間加熱した。冷却後、2M水酸化アンモニウム  
 (10ml)を加え、混合物を50℃で1時間加熱した。有機相を真空中で蒸発し、  
 残留物を溶離剤としてクロロホルム/エタノール/濃水酸化アンモニウム (90  
 : 10 : 0.5) を使用してシリカゲルカラム上でフラッシュクロマトグラフィー  
 一処理することによって精製して、標記化合物60mg (18%)を得た。EIMS  
 (70eV) m/z (相対強度) 492 (50, M<sup>+</sup>)。

#### 【0124】

##### 実施例13

(S)-N-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-  
 2H-1-ベンゾピラン-3-イル]-4-モルホリノベンズアミド

無水のN,N-ジメチルホルムアミド (12ml) 中の4-モルホリノ安息香酸  
 (380mg、1.83ミリモル; Degutis J., Rasteikiene L., Degutiene A., Z  
 h. Org. Khim. 1978, 14 (10), 2060-2064に記載されている) および1,1'-  
 カルボニルジイミダゾール (310mg、1.92ミリモル) の溶液を、75℃で  
 30分攪拌した。混合物を冷却し、その後、N,N-ジメチルホルムアミド(8ml)  
 ) 中の(S)-3-アミノ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3,4-  
 ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン (430mg、1.74ミリモル) の溶液を  
 加えた。反応混合物を室温で3日間攪拌した。さらに、1,1'-カルボニルジ  
 イミダゾール (57mg、0.35ミリモル) を加え、混合物をさらに3.5時間攪  
 拌した。溶剤を真空中で除去し、残留物をシリカ (溶離剤: クロロホルム/エタ  
 ノール (93 : 7) + 0.5% NH<sub>3</sub>) 上のカラムクロマトグラフィー処理によっ  
 て精製して、白色の固体として標記化合物513mg (収率68%)を得た。融点  
 210~212℃。[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> -145° (c=1.0、クロロホルム)。EIMS  
 (70eV) m/z (相対強度) 436 (65, M<sup>+</sup>)。

#### 【0125】

##### 実施例14

(S)-N-[5-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-イル]-4-(4-ピペリドン-1-イル)ベンズアミド

無水のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中の1,1'-カルボニルジイミダゾール(116mg、0.716ミリモル)および4-(4-ピペリドン-1-イル)安息香酸(150mg、0.683ミリモル)の溶液を、75℃で50分攪拌した。混合物を冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド(4ml)中の(S)-3-アミノ-5-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン(161mg、0.651ミリモル)の溶液を加えた。反応混合物を室温で8日間攪拌した。溶剤を真空中で除去し、残留物をシリカ(溶離剤:クロロホルム/エタノール(90:10)+0.5%濃NH<sub>3</sub>)上のカラムクロマトグラフィー処理によって精製して、白色の固体として標記化合物54mg(収率19%)を得た。融点222~225℃(分解)。 $[\alpha]_D^{25} -13.6^\circ$  (c=0.30、クロロホルム)。TSPMS(70eV)m/z 449(M+1)。

#### 【0126】

##### 実施例15

(S)-N-[8-メチル-5-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-イル]-4-(ジメチルアミノカルボニル)ベンズアミド

4-(ジメチルアミノカルボニル)安息香酸(Jurewicz A.T.;米国特許第3,607,918号1971)(38mg、0.20ミリモル)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(34mg、0.21ミリモル)を、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(4ml)に溶解し、75℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中の(S)-3-アミノ-8-メチル-5-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン(49mg、0.19ミリモル)の溶液を加えた。反応混合物を50℃で14時間攪拌し、溶剤を真空中で蒸発して粗製生成物120mgを得た。溶離剤としてクロロホルム/メタノール/濃NH<sub>3</sub>(95:5:0.5)を使用して分取TLCによって精製して、白色のフォーム状物質として標記化合物

40mg (収率48%)を得た。EIMS (70eV) m/z (相対強度) 436 (26, M<sup>+</sup>)。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -9° (c=0.20、クロロホルム)。

### 【0127】

#### 実施例16

N-[4-(4-モルホリニル)フェニル]-8-メトキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド

n-ブタノール(10ml)中のN-[4-(4-モルホリニル)フェニル]-5-アミノ-8-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド(270mg、0.7ミリモル)、ピス(2-クロロエチル)-メチルアミン塩酸塩(288mg、1.5ミリモル)および炭酸水素ナトリウム(126mg、1.5ミリモル)の溶液を90℃で2.5時間攪拌した。2Mアンモニア(10ml)を50℃で加え、混合物を冷却し、相を分離した。有機相を真空中で蒸発し、残留物を溶離剤として酢酸エチル/トリエチルアミン(100:8)を使用してシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー処理することによって精製して、白色の結晶として標記化合物170mg(収率50%)を得た。融点202~204℃。EIMS (70eV) m/z (相対強度) 466 (100, M<sup>+</sup>)。

### 【0128】

#### 実施例17

(R)-N-[8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミド

無水のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)中の4-モルホリノ安息香酸(0.89g、4.3ミリモル; Degutis J. Rasteikiene L., Degutiene A., Zh. Org. Khim. 1978, 14 (10), 2060-2064に記載されている)の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.73g、4.3ミリモル)を加え、反応混合物を75℃で加熱した。二酸化炭素発生が止んだときに(30分後に)、反応混合物を室温に冷却し、無水のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中の(R)-2-アミノ-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(1.0g、4.1ミリモル)の溶液を加えた。反応混合物を、

周囲温度で24時間攪拌し、溶剤を真空中で蒸発した。溶離剤としてクロロホルム／メタノール／濃水酸化アンモニウム（95：5：0.5）を使用してシリカゲルカラム上で精製して、白色の結晶として標記化合物1.5g（収率85%）を得た。融点230～231℃。 $[\alpha]_D^{25} - 4.9^\circ$ （ $c=1.0$ 、クロロホルム）。EIMS（70eV） $m/z$ （相対強度）434（10、 $M^+$ ）。

【0129】

### 薬理学

### 試験方法

#### （1）機能的h5-HT<sub>1A</sub>受容体検査

5-HT<sub>1A</sub>受容体の拮抗性を評価するために、モルモットの後頭皮質からの $^3H$ -5-HT放出の電場刺激を使用する標準検査を使用することができる。

【0130】

### 方法および物質

緩衝液組成（mM） NaHCO<sub>3</sub>（25）、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O（1.2）、NaCl（117）、KCl（6）、MgSO<sub>4</sub>・7H<sub>2</sub>O（1.2）、CaCl<sub>2</sub>（1.3）、EDTA Na<sub>2</sub>（0.03）。緩衝液は、使用前に少なくとも30分ガス供給する。緩衝液のpHは、室温で約7.2であるが、それは37℃で約7.4に上昇する。

【0131】

### 後頭皮質スライスの製造

モルモット（200～250g）を断頭し、全脳を取出した。後頭皮質を解剖し、McIlwainチョッパー機で0.4×4mmのスライスに切断した。組織の白色部分は、スライシング前にツイザー（tweezer）を使用して注意深く除去した。スライスを、5mMパルギリンクロリドの存在下において緩衝液5ml中でインキュベートした。0.1mM  $^3H$ -5-HTと一緒にさらに30分インキュベートした後、スライスを試験管に移し、同じ容量の緩衝液で3回洗浄した。スライスを、プラスチックピペットで注ぎかけ室（superfusion chamber）に移し、取り込み阻害剤シタロプラム（2.5 μM）の存在下において0.5ml/分の流れを使用して緩衝液で40分洗浄した。

## 【0132】

5-HT放出の電気刺激

注ぎかけ緩衝液を2mlずつのフラクションで集めた。スライスは、第4および第13フラクションにおいて、周波数3Hz、継続時間2msおよび電流30mAの一連のパルスで3分電気刺激した。試験薬剤は、第8フラクション～実験の終末において加えた。

## 【0133】

結果

第一の電気(または $K^+$ )刺激は、放出された $[^3H]-5-HT$ の標準量( $S_1$ )を生ずる。第一および第二の刺激の間で、 $h-5-HT_{1A}$ アンタゴニストを加える。これは、第二の刺激中の放出の用量依存性増加( $S_2$ )を生ずる。第一の刺激の放出量( $S_1$ )で除した第二の刺激で放出された $[^3H]-5-HT$ ( $S_2$ )の%である $S_2/S_1$ 比を使用して、伝達物質放出に対する薬剤の作用を評価した。図1参照。

## 【0134】

(ii) 生体内マイクロ透析によって測定されたモルモットの前頭皮質における5-HTの細胞外レベルに対するモノアミンオキシダーゼ阻害剤と組み合わせられた $h-5-HT_{1A}$ 受容体アンタゴニストの作用

体重350～500gの雄のDunkin Hartleyモルモット(Mollegaard and Harlan, Germany)を、Rompun<sup>®</sup> vet (20mg/ml)およびKetalar<sup>®</sup> vet (50mg/ml)の1:3v/v混合物で筋肉内的に麻酔し、定位フレーム(stereotaxic frame)に入れた。脳表面からブレグマに関して次の定位コーディネート(stereotaxic coordinate): AP: +4.5mm, L: -2.0mmおよびDV: 0mmを使用して、前頭皮質中に一側性ガイドカニューレを注意深く移植した。動物は、実験を実施する前に2～7日間回復させた。透析サンプル採取を開始する前日に、3mmの膜を有するマイクロ透析プローブをガイドカニューレに挿入した。プローブを、2.0μl/分の流速でリンガー溶液で灌流し、サンプルを20分毎に集めた。化合物A(モノアミンオキシダーゼ阻害剤、MAOI)は、0分の時間で与え、化合物BまたはC( $h-5-HT_{1A}$ アンタゴニストまたは生理食塩水)は、60分



後に投与した。薬剤は、すべて皮下的に与えた。5-HT含量は、電気化学的検出を使用して高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によって分析した。データ分析に対して、薬剤の投与前に集めた3～4の試料の平均5-HT値を100%（基線）として定義し、以下の試料をこの値の%として示した。

【0135】

## 結果

図2は、モルモットの前頭皮質の5-HTの細胞外レベルに対する化合物BまたはCと組み合わせられた化合物Aの作用を示す。データは、平均±S.E.M.; n=5である。矢印は、薬剤投与を示す。

化合物A：フェネルジン

化合物B：生理食塩水

化合物C：(R)-N-[5-メチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル]-4-モルホリノベンズアミド

【図面の簡単な説明】

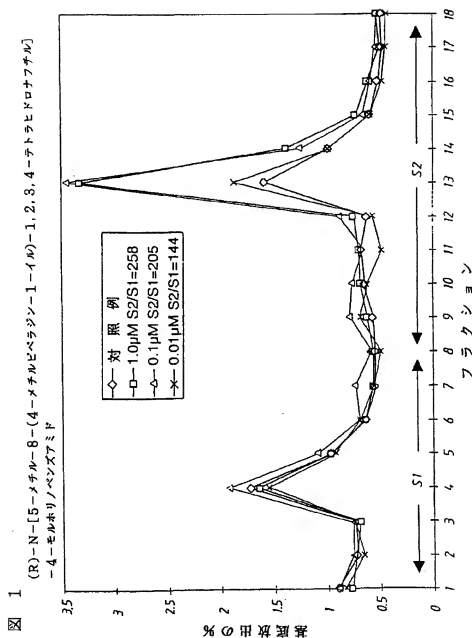
【図1】

第一および第二の電気刺激の間で加えたh5-HT<sub>1B</sub>アンタゴニストによる、第一の電気刺激で放出される<sup>3</sup>H-5-HTを標準量とする、第二の刺激中の放出の用量依存性を示す。

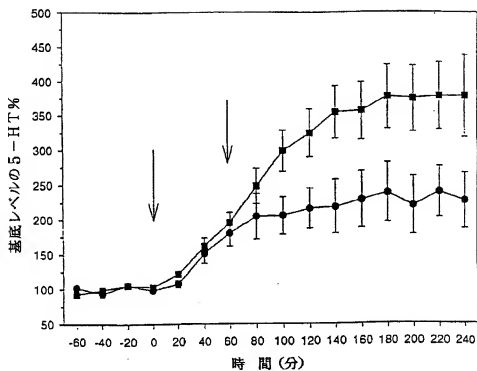
【図2】

モルモットの前頭皮質の5-HTの細胞外レベルに対する化合物BまたはCと組み合わせられた化合物Aの作用を示す。

【図1】



【図2】



● 化合物A 21 $\mu$ mol/kg +  
化合物B  
■ 化合物A 21 $\mu$ mol/kg +  
化合物C 20 $\mu$ mol/kg

## 【国際調査報告】

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 98/01602

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC6: A61K 31/495, A61K 31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC6: A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
SE, DK, FI, NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0533268 A1 (GLAXO GROUP LIMITED), 24 March 1993 (24.03.93), page 6, line 44 - line 53, claim 19 --	1-10, 13-19
X	EP 0533267 A1 (GLAXO GROUP LIMITED), 24 March 1993 (24.03.93), page 5, line 26 - line 35 --	1-10, 13-19
P, A	WO 9734883 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 25 Sept 1997 (25.09.97) -- -----	1-10, 13-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" prior document first published on or after the international filing date

"L" document which may show doubt on priority date(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 1999

Date of mailing of the international search report

28-01-1999

Name and mailing address of the ISA/  
Swedish Patent Office  
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM  
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Solveig Gustavsson  
Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 98/01602

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(c) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11-12, 20  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
See PCT Rule 39.1(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(e).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family members

21/12/98

International application No.  
PCT/SE 98/01602

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0533268 A1	24/03/93	AP 303 A	28/01/94
		AP 9200427 D	00/00/00
		AU 656021 B	19/01/95
		AU 2453092 A	25/03/93
		CA 2078505 A	19/03/93
		CN 1071919 A	12/05/93
		FI 924160 A	19/03/93
		HU 65608 A	28/07/94
		IL 103198 A	18/06/96
		JP 6116251 A	26/04/94
		MX 9205280 A	01/03/93
		NZ 244373 A	28/03/95
		RU 2077535 C	20/04/97
		US 5340810 A	23/08/94
		US 5510350 A	23/04/96
		ZA 9207108 A	08/09/93
		CN 1076195 A	15/09/93
EP 0533267 A1	24/03/93	AU 2452892 A	25/03/93
		AU 2568792 A	27/04/93
		CA 2078507 A	19/03/93
		CN 1073430 A	23/06/93
		CZ 9400611 A	16/11/94
		FI 941261 A	17/03/94
		JP 6107637 A	19/04/94
		MX 9205278 A	01/03/93
		NO 940974 A	17/03/94
		US 5358948 A	25/10/94
		NO 9306084 A	01/04/93
WO 9734883 A1	25/09/97	AU 2186597 A	10/10/97
		AU 6949796 A	27/03/97
		HR 970166 A	30/04/98
		SE 9601110 D	00/00/00

## フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 61 P	25/24	A 61 P	25/24
	25/28		25/28
	43/00		43/00
	1 1 1		1 1 1

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者 スヴァーンテ・ロス

スウェーデン国エス-151 85. セーデル  
テイエ. アストラゼネカ・アクチエボラ  
グ. アール・アンド・ディー・セーデル  
テイエ

(72)発明者 セトーオローフ・トゥールベルイ

スウェーデン国エス-151 85. セーデル  
テイエ. アストラゼネカ・アクチエボラ  
グ. アール・アンド・ディー・セーデル  
テイエ

Fターム(参考) 4C084 AA17 DC32 MA02 NA14 ZA122  
4C086 AA01 AA02 BC21 BC50 BC73  
MA02 NA14 ZA12 ZC20

## 【要約の続き】

ンタゴニストまたは部分的アゴニストである第二の成分 (b) からなり、成分 (a) および (b) が遊離塩基、溶媒和物またはその医薬的に許容し得る形態にある組み合わせ、その製法、その組み合わせを含有する医薬処方、その組み合わせの使用、その組み合わせでうつ病、不安およびOCDのような感情障害を治療する方法、ならびにその組み合わせを含有するキットに関するものである。

## 【化2】

